



Facultad de Ciencias  
Departamento de Química Orgánica

## **TESIS DOCTORAL**

**CICLOADICIONES [3+2] ASIMÉTRICAS DE  
ALENOS ACTIVADOS Y 1,3-DIPOLOS MEDIADAS  
POR UN GRUPO p-TOLILSULFINILO.**

ALBERTO NÚÑEZ OCAÑA  
Madrid, 2011



A pesar de constar de tres capítulos, la presente Tesis Doctoral se enmarca en un solo campo de investigación, las cicloadiciones [3+2] asimétricas utilizando el grupo sulfinilo como inductor quiral. En los capítulos II y III se consideran reacciones en las que el inductor está unido al dipolarófilo, mientras que en el capítulo IV ilustra el comportamiento de sulfinil dipolos.

En el capítulo II, el más extenso de esta Tesis, se describen los resultados obtenidos en las reacciones de sulfinildipolarófilos con alenoatos y sulfonilalenos catalizadas por distintos nucleófilos. Aunque existen opiniones contradictorias en cuanto a considerar o no estas reacciones como 1,3-dipolares, si existe acuerdo en considerarlas formalmente como reacciones de cicloadición [3+2]. Además se describen diversas transformaciones de los cicloaductos obtenidos encaminadas a la síntesis de ciclopentanos polisustituidos ópticamente puros.

En el capítulo III se describen las reacciones de un iluro de carbonilo generado in situ a partir de un diazocompuesto con sulfinildipolarófilos produciéndose ambas etapas en un proceso tándem.

El capítulo IV se ocupa del estudio sulfinil dipolos. En los antecedentes de nuestro grupo de investigación son abundantes los ejemplos de reacciones de dipolos con variados sulfinildipolarófilos, en cambio, no hay casos descritos donde el grupo sulfinilo esté anclado en el dipolo. Esto nos llevó a plantearnos la síntesis de diversos sulfinildipolos, de los que únicamente pudieron obtenerse sulfinilnitronas. En este capítulo se describe la síntesis de sulfinilnitronas ópticamente puras y su empleo en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con dipolarófilos aquirales.

La bibliografía de esta Memoria es independiente para cada uno de los capítulos en los que se divide. Las citas bibliográficas se podrán encontrar al pie de página y recopiladas al final de cada capítulo.



## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

En esta Memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en *Guidelines for Authors (J. Org. Chem.* **2005**, 70, 26A). También se han utilizado los siguientes:

Ar	arilo	P.e.	punto de ebullición
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo	P.f.	punto de fusión
c	cuartete	py	piridina
Comp.	compuesto	RMN	resonancia magnética nuclear
$\delta$	desplazamiento químico	Rto.	rendimiento
$\Delta$	calefacción	<i>s</i>	<i>sec</i>
DCE	1,2-dicloroetano	sp	septuplete
Dte	disolvente	t.	tiempo
<i>ed</i>	exceso diastereoisomérico	<i>t</i>	<i>terc</i>
<i>ee</i>	exceso enantiomérico	T	temperatura
EM	espectrometría de masas	t.a.	temperatura ambiente
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución	TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
eq.	equivalentes	Tol	<i>p</i> -tolilo
ET	estado de transición	TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Hz	herzio		
<i>i</i>	<i>isopropil</i>		
IE	impacto electrónico		
AL	ácido de Lewis		
Lit.	bibliografía		
<i>m</i>	multiplete		
<i>m</i>	<i>meta</i>		
Ment	mentilo		
Naf	naftilo		
p.	página		



## INDICE

### Capítulo I Antecedentes y Objetivos

<b>1 Aspectos Generales de la cicloadición 1,3-dipolar</b>	<b>6</b>
<b>2 Cicloadiciones 1,3-dipolares a vinilsulfóxidos</b>	<b>10</b>
2.1 Reacciones con nitronas	11
2.2 Reacciones con iluros de azometino	19
2.3 Reacciones con diazoalcanos	25
2.4 Reacciones con óxidos de nitrilo	31
2.5 Reacciones con dipolos de tres carbono	35
<b>3 Cicloadiciones 1,3-dipolares con sulfinil dipolos quirales</b>	<b>36</b>
<b>4 Plan de Trabajo</b>	<b>37</b>
<b>5. Bibliografía</b>	<b>39</b>

### Capítulo II Cicloadiciones [3+2] de alenos.

<b>1. Introducción</b>	<b>43</b>
1.1 Antecedentes y estado actual	47
1.2 Objetivos	61
<b>2. Síntesis de materiales de partida</b>	<b>64</b>
2.1 Síntesis de dipolarófilos	64
2.2 Síntesis de precursores de dipolos	69
2.3 Síntesis de otros sustratos empleados	74
<b>3. Reacciones de cicloadición con dipolos de tres carbonos</b>	<b>77</b>
3.1 Cicloadiciones de alenoatos catalizadas por fosfinas	79
3.2 Cicloadiciones de sulfonylalenos promovida por bases de Lewis	95
<b>4. Transformaciones de los aductos</b>	<b>123</b>
4.1 Reacciones de reducción de los aductos	125
4.2 Obtención de ciclopentanos funcionalizados	142
<b>5. Conclusiones</b>	<b>161</b>

<b>6. Parte experimental</b>	<b>163</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>242</b>

## **Capítulo III Cicloadiciones de un iluro de carbonilo.**

<b>1 Introducción</b>	<b>249</b>
1.1 Antecedentes y estado actual	254
1.2 Objetivos	258
<b>2. Síntesis de materiales de partida</b>	<b>261</b>
2.1 Síntesis de dipolarófilos	261
2.2 Síntesis del precursor de iluro de carbonilo	261
<b>3. Cicloadiciones de 1-metoxi benzopirilio-4-olato</b>	<b>263</b>
3.1 Otros ensayos realizados con el 1-metoxi-2-benzopirilio-4-olato.	267
3.2 Desulfonilación de cicloauctos	270
3.3 Determinación de las estructuras	272
3.4 Curso estereoquímica de la cicloadición	273
<b>4. Conclusiones</b>	<b>276</b>
<b>5. Parte experimental</b>	<b>277</b>
<b>6. Bibliografía</b>	<b>288</b>

## **Capítulo IV Síntesis y reactividad de sulfinil nitronas**

<b>1 Introducción</b>	<b>291</b>
1.1 Antecedentes y estado actual	293
1.2 Objetivos	308
<b>2. Síntesis de sulfinil nitronas</b>	<b>311</b>
<b>3. Cicloadiciones de sulfinilnitronas</b>	<b>315</b>
3.1 Reacciones con dipolarófilos no activados y ricos en electrones	315
3.2 Reacciones con dipolarófilos deficientes en electrones monoactivados	316
3.3 Reacciones con dipolarófilos deficientes en electrones diactivados	321
3.4 Curso estereoquímico	325



3.5 Transformaciones de los aductos	327
<b>4. Conclusiones</b>	<b>329</b>
<b>5. Parte experimental</b>	<b>331</b>
<b>6. Bibliografía</b>	<b>343</b>

## **Capítulo I**

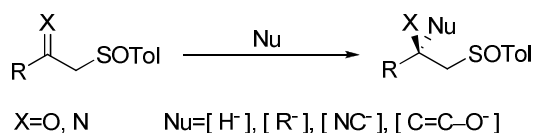
### **Introducción General**

- 1. Aspecto Generales de las Reacciones de Cicloadición [3+2]**
- 2. Cicloadiciones 1,3-Dipolares a Vinilsulfóxidos**
- 3. Cicloadiciones 1,3-Dipolares con Sulfinil Dipolos**
- 4. Bibliografía**

**Contexto en el que se enmarca la siguiente Tesis Doctoral.**

La principal actividad de nuestro grupo de investigación durante los últimos 20 años ha estado circunscrita a la preparación de sulfóxidos enantioméricamente puros<sup>1</sup> y a sus aplicaciones en síntesis asimétrica. En este contexto, nuestros objetivos fundamentales han estado centrados en tres grandes grupos de reacciones: adiciones nucleófilas a  $\beta$ -ceto y  $\beta$ -iminosulfóxidos, reacciones de los 2-*p*-tolilsulfinil bencil carbaniones con electrofilos y cicloadiciones.

En conexión con las primeras, se han realizado estudios sobre el comportamiento de  $\beta$ -cetosulfóxidos y sus análogos nitrogenados frente a distintos nucleófilos (Esquema 1.1), abordándose fundamentalmente el estudio de procesos de reducción,<sup>2</sup> alquilación,<sup>3</sup> hidrocianación<sup>4</sup> y condensación aldólica.<sup>5</sup>

**Esquema 1.1**

En este contexto, se han estudiados también los procesos de hidrocianación de alqueni<sup>6</sup> y alquini<sup>7</sup> sulfóxidos (Esquema 1.2), en los que se han cosechado también excelentes resultados.

<sup>1</sup> J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. T. Aranda, M. M. Zarzuelo, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 75 y ref. allí citadas.

<sup>2</sup> a) J. L. García Ruano, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1993**, 74, 233 y ref. allí citadas. b) F. Colobert, A. Tito, N. Khiar, D. Denni, M. A. Medina, M. Martín Lomas, J. L. García Ruano, G. Solladie, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8918 y ref. allí citadas.

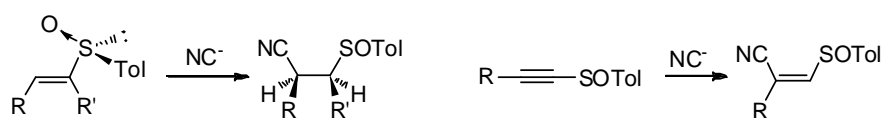
<sup>3</sup> M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. C. Maestro, M. Pérez González, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11009 y ref. allí citadas.

<sup>4</sup> J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **2000**, 4, 261.

<sup>5</sup> a) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, A. M. Z. Slawin, P. C. B. Page, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6027 y ref. allí citadas. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1963.

<sup>6</sup> a) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, 40, 2507. b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 55.

<sup>7</sup> J. L. García Ruano, A. Esteban, L. González, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, F. Yuste, *F. Org. Lett.*, **2000**, 2, 733.



Esquema 1.2

La adición electrófila usando un sulfóxido quiral remoto<sup>8</sup> se ha llevado a cabo partir de las cetonas indicadas en la Figura 1, habiéndose estudiado las reacciones de reducción<sup>9</sup> con DIBAL y selectride y su hidrocianación con cianuro de dietilaluminio.<sup>10</sup>

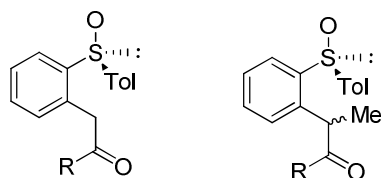


Figura 1.1

En todos estos procesos se ha puesto de manifiesto que la capacidad de asociación del oxígeno sulfinílico con ácidos de Lewis (utilizados como reactivos o catalizadores) constituye la clave para justificar los elevados excesos diastereoméricos con que transcurren los procesos.

En los últimos años se han estudiado las reacciones como nucleófilos de los carbaniones de  $\beta$ -cetossulfóxidos con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>11</sup> y los 2-*p*-tolilsulfinil bencil carbaniones con distintos electrófilos. Los 2-*p*-tolilsulfinil bencil carbaniones han resultado ser unos nucleófilos que dan reacciones con como haluros de alquilo,<sup>12</sup>

<sup>8</sup> J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín Castro, In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 55; y referencias citadas en este apartado del libro.

<sup>9</sup> a) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796. b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Marquez-López, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.

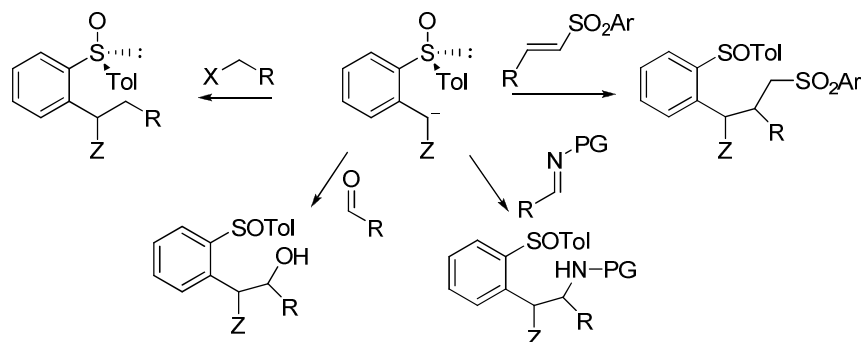
<sup>10</sup> J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245.

<sup>11</sup> J. L. García Ruano, C. Alvarado, S. Díaz-Tendero, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4030.

<sup>12</sup> a) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317.

J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.

compuestos carbonílicos,<sup>13</sup> N-sulfiniliminas,<sup>14</sup> N-ariliminas<sup>15</sup> y vinil sulfonas<sup>16</sup> de muy alta estereoselectividad (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

Las primeras cicloadiciones asimétricas controladas por grupos sulfinilo quirales que se estudiaron en nuestro grupo fueron las de Diels-Alder. Aunque ocasionalmente estudiamos el comportamiento de 1-sulfinildienos para conocer la influencia del grupo 1-sulfinilo sobre la estereoselectividad de sus reacciones con diversos dienófilos,<sup>17</sup> fueron los vinil sulfóxidos activados los compuestos que centraron nuestra atención durante varios años. Acrilatos,<sup>18</sup> butenolidas,<sup>19</sup> cicloalquenonas,<sup>20</sup> maleatos,<sup>21</sup>

<sup>13</sup> J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. M. Aguirre, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5383.

<sup>14</sup> a) J. L. García Ruano, J. Alemán, J. F. Soriano, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513; c) J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048; d) Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914; e) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, *Synthesis* **2006**, 687; f) Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8525.

<sup>15</sup> a) J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179. b) J. L. García Ruano, J. Alemán, S. Catalán, V. Marcos, S. Monteagudo, A. Parra, C. del Pozo, S. Fustero, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941. c) J. L. García Ruano, A. Parra, V. Marcos, C. del Pozo, S. Catalán, S. Monteagudo, S. Fustero, A. Poveda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9432.

<sup>16</sup> J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.

<sup>17</sup> a) E. Arce, M. C. Carreño, M. B. Cid, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3421. b) M. C. Carreño, M. B. Cid, J. L. García Ruano, M. Santos, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2093. c) C. Arribas, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. F. Rodríguez Amo, M. Santos, M. A. Sanz Tejedor, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3165. d) S. Blasco, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. R. Martín *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3473.

<sup>18</sup> J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1623.

<sup>19</sup> a) J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 177. b) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4737.

<sup>20</sup> a) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3853. b) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín, I. Lopez-Solera, P. R. Raithby, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9461.

---

acrilonitrilos<sup>22</sup> y quinonas,<sup>23</sup> entre otros, constituyen los fragmentos sobre los que hemos incorporado el auxiliar quiral para conseguir procesos de síntesis asimétrica.

En 1996 iniciamos el estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares a los vinil sulfóxidos enantioméricamente puros, debido a que tras una revisión bibliográfica exhaustiva pudimos constatar que los racémicos eran muy utilizados en la síntesis de heterociclos pentagonales,<sup>24</sup> el uso de los homoquirales en síntesis asimétrica<sup>24e,24f</sup> era muy escaso a pesar del potencialmente elevado grado de estereocontrol con que transcurrían estas reacciones concertadas.

La presente Tesis Doctoral se enmarca en el campo de investigación de las cicloadiciones [3+2] asimétricas utilizando el grupo sulfinilo como inductor quiral, por lo que en el Capítulo I de esta Tesis se recogen los antecedentes sobre este tipo de reacciones.

En el capítulo II se describen los resultados obtenidos en las reacciones de cicloadición [3+2] a vinilsufóxidos de alenos portadores de un grupo electrón atrayente (CO<sub>2</sub>Et, ArSO<sub>2</sub>), catalizadas por distintos nucleófilos. Tras recoger los antecedentes más relevantes de las reacciones de los alenos con alquenos, ambos portadores de sustituyentes electrón atrayentes, se aborda el estudio de las reacciones de alenoatos y alenil sulfonas así como las transformaciones llevadas a cabo sobre los aductos primarios de las cicloadiciones, que ponen de relieve su versatilidad como intermedios de síntesis orgánica, especialmente para la preparación de ciclopentanos polisustituídos ópticamente puros.

---

<sup>21</sup>a) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3231. b) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1499.

<sup>22</sup>J. L. García Ruano, C. Alemparte, A. M. Martín Castro, H. Adams, J. H. Rodríguez, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7938 y ref. allí citadas.

<sup>23</sup>a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Remor, W. Stefani, J. Fisher, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 503. b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. A. Hoyos, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2980. c) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. I. Lopez-Solera, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 976. d) M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1621. e) M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8320. f) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Z. Remor, A. Urbano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4279.

<sup>24</sup>a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed. Wiley, New York, **1984**. b) K. B. G. Torsell, en *Nitrile oxides nitrones and nitronates in Organic Synthesis*; VCH Weinheim, **1988**. c) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 410. d) S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocycles*, **1990**, *30*, 71.

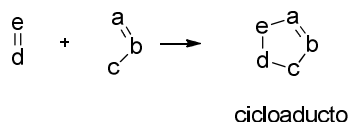
El capítulo III comienza con un apartado donde se indican los antecedentes más relevantes de cicloadiciones asimétricas con iluros de carbonilo para posteriormente describir nuestros resultados con vinilsulfóxidos.

En el capítulo IV se consideran inicialmente los antecedentes referidos a la reactividad de nitronas quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y, los resultados obtenidos en esta Memoria, en la que nuestro grupo de investigación comienza a estudiar el efecto del grupo sulfinilo en el dipolo. De los diversos sulfinildipolos que se intentaron preparar, solo las  $\alpha$ -2-sulfinilarilnitronas proporcionaron resultados aceptables.

Los buenos resultados obtenidos cuando el grupo sulfinilo se encuentra en el dipolarófilo, los prácticamente inexistentes casos descritos donde el grupo sulfinilo está anclado en el dipolo y el control estereoquímico que el grupo sulfinilo ejerce en posiciones remotas nos llevó a plantearnos la síntesis de diversos sulfinildipolos, de los que únicamente pudieron obtenerse sulfinilnitronas.

## 1. Aspectos generales de las reacciones de cicloadición [3+2]

Según la definición de la IUPAC una cicloadición [3+2] “es una reacción en la que dos fragmentos insaturados (uno de 3 y otro de 2 átomos) se combinan para dar lugar a un aducto cíclico de 5 miembros con una reducción neta de la multiplicidad de los enlaces” (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

Las cicloadiciones pueden ser pericíclicas (concertadas) o reacciones no concertadas (por etapas). En las cicloadiciones [3+2] 1,3-dipolares la especie dipolar (el 1,3-dipolo), que es la que aporta 3 átomos y tiene capacidad para soportar 4 electrones  $\pi$ . Se adiciona al sistema insaturado de 2 átomos con 2 electrones  $\pi$  (dipolarófilo). Los 1,3-dipolos pueden ser de dos tipos: alílico o propargilo-alenilo. El primero de ellos se caracteriza por tener cuatro electrones en los tres orbitales  $p_z$  paralelos entre sí y perpendiculares al plano del dipolo. En este caso, el átomo central puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Los de tipo propargilo-alenilo poseen un doble enlace extra ortogonal al sistema  $\pi$  deslocalizado, son lineales y su átomo central solo puede ser nitrógeno (Figura 1.2). Cada dipolo puede describirse mediante varias formas resonantes, las que poseen su octete completo son las más estables y muchas veces son las únicas consideradas para la descripción del dipolo. Las que tienen estructura de 1,3-dipolo son las formas sextete (Figura 1.2).

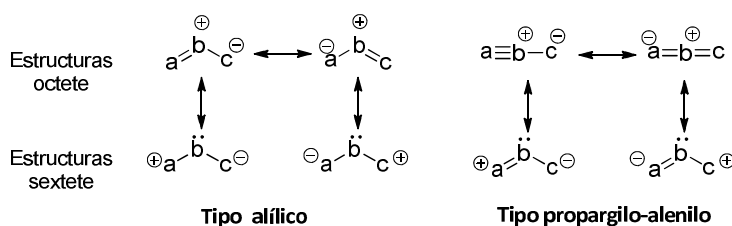


Figura 1.2



Aunque inicialmente hubo una gran polémica sobre el mecanismo de las cicloadiciones 1,3-dipolares, actualmente se considera que son procesos concertados de 4 centros y 6 electrones [ $\pi^4s + \pi^2s$ ], térmicamente permitidos por las reglas de Woodward y Hoffmann.<sup>25</sup> Debido a esto, las cicloadiciones 1,3-dipolares transcurren, en general, de forma estereocontrolada, manteniéndose tanto la estereoquímica del dipolo como la del dipolarófilo.

La Teoría de los Orbitales Frontera puede predecir en muchos casos, los resultados experimentales (reactividad y regioselectividad) de las cicloadiciones 1,3-dipolares, a pesar de que los cálculos teóricos suelen omitir los términos de las interacciones Coulómbicas y estéricas.<sup>26</sup> Sustman<sup>27</sup> clasificó las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en tres tipos, según la interacción dominante en la cicloadición de los orbitales moleculares frontera del dipolo y del dipolarófilo (Figura 1.3).

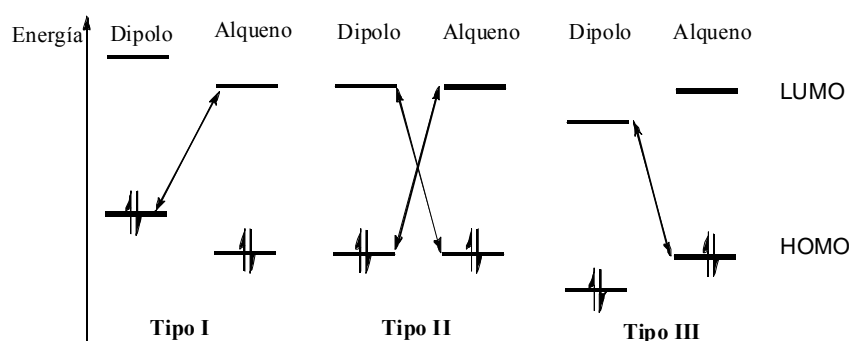


Figura 1.3

**-TIPO I:** La interacción dominante se produce entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del dipolo, y el de menor energía no ocupado (LUMO) del dipolarófilo. Dicha interacción está favorecida cuando en el dipolo existen sustituyentes que ceden electrones y en el dipolarófilo sustituyentes que los atraen.

<sup>25</sup> R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395.

<sup>26</sup> a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7287. b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301. c) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361.

<sup>27</sup> R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.

**-TIPO II:** A este tipo pertenecen aquellas cicloadiciones en las que la proximidad de las energías HOMO/LUMO del dipolo y del dipolarófilo establece que ambas interacciones,  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  y  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ , sean importantes en la determinación de la reactividad y regioquímica, por lo que la reacción será acelerada por sustituyentes electrón atrayentes y donadores en el dipolo y en el dipolarófilo.

**-TIPO III:** Este grupo comprende las cicloadiciones cuya interacción dominante se produce entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. En este caso, los sustituyentes electrón atrayentes en el dipolo y los dadores en el dipolarófilo favorecen dicha interacción.

El factor que determina la regioselectividad de las cicloadiciones es la magnitud de los coeficientes atómicos con los que los átomos extremos de los reactivos participan en los orbitales moleculares de la interacción dominante. Así, un determinado estado de transición regioisomérico será más estable cuanto mayores sean los coeficientes de los átomos que se solapan en las interacciones de los orbitales frontera.

Debido al mecanismo de tipo concertado por el que transcurren las cicloadiciones 1,3-dipolares y las consecuencias que conlleva, la versión asimétrica de esta reacción presenta un gran interés ya que, dependiendo de la estructura del dipolo, pueden generarse más de 4 centros estereogénicos de forma estereocontrolada y en una única etapa de reacción. Aunque las cicloadiciones 1,3-dipolares han sido menos estudiadas que las cicloadiciones de Diels-Alder, existen numerosos antecedentes relativos a cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas<sup>28</sup> en las que se emplean dipolos óptimamente activos,<sup>29,29</sup> catalizadores quirales<sup>29,30</sup> o dipolarófilos homoquirales.<sup>29,31</sup>

<sup>28</sup> artículos de revisión: a) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) S. Karlsson, H.-E. Högborg, *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, *33*, 103. d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Grade, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517. e) H. Pellissier *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3225. f) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.

<sup>29</sup> a) S. E. Denmark, B. Herbert, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2887. b) J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2082. c) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 167. d) S. Hanessian, M. Bayrakdarian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 967.

<sup>30</sup> a) K. V. Gothelf, K. B. Jensen, K. A. Jørgensen, *Sci. Prog.* **1999**, *82*, 327. b) K. V. Gothelf, *En Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. (Eds.); Wiley-VCH Verlag, 2001, cap.6. c) S. Kanemasa, Synlett **2002**, 1371. d) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400. e)

Dentro de estos últimos, en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo un amplio estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas empleando vinil sulfóxidos quirales como dipolarófilos.

---

S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 923. f) K. Inoue, H. Suga, S. Inoue, H. Sato, A. Kakehi, *Synthesis* **2003**, 1413. g) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366. h) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

<sup>31</sup> a) L. Raimondi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 167. b) O. Illa, E. Muray, D. Amsallem, A. G. Moglioni, H. Gornitzka, V. Branchadell, A. Baceiredo, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2593. c) L. Garanti, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1285. d) A. Kamimura, Y. Kaneko, A. Ohta, K. Matsuura, Y. Fujimoto, A. Kakehi, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9613. e) A. Roy, B. G. Roy, B. Achari, S. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5811. f) P. Del Buttero, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2413. g) N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2011.

## 2. Cicloadiciones 1,3-dipolares a vinil sulfóxidos

El grupo sulfinilo constituye una herramienta muy utilizada en síntesis asimétrica.<sup>32</sup> Su capacidad para actuar como inductor quiral se debe a la distinta naturaleza, tanto estérica como electrónica, de los sustituyentes del átomo de azufre: un oxígeno, un par de electrones y un resto carbonado, siendo el cuarto sustituyente la cadena sobre la que se va a llevar a cabo la transformación. Estas diferencias provocan fuertes restricciones conformacionales que determinan que la reacción transcurra preferentemente a través de una única conformación donde existe una notable diferenciación estérica y/o electrónica de caras o centros proquirales próximos, o incluso remotos.

En particular, los sulfóxidos  $\alpha,\beta$ -insaturados funcionalizados se han utilizado principalmente para controlar la estereoquímica en adiciones de tipo Michael,<sup>33,32i</sup> cicloadiciones Diels-Alder<sup>34,17-23</sup> y, en menor medida, en cicloadiciones 1,3-dipolares.

Si excluimos los estudios sobre cicloadiciones 1,3-dipolares a vinil sulfóxidos enantioméricamente puros llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, los antecedentes existentes en la bibliografía son bastante escasos y la mayor parte se refieren a nitronas.

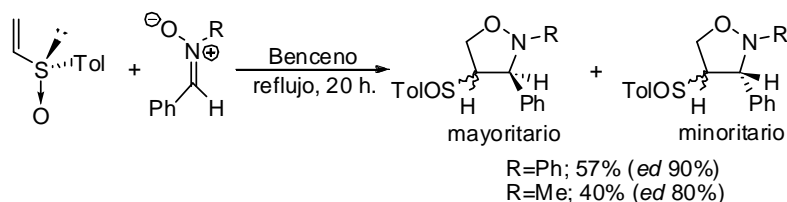
<sup>32</sup> a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. b) J. L. García Ruano, B. Cid de la Plata, *Topics in Current Chemistry*; Page, P. C. B. (Ed.), **1999**, Vol. 204. c) E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367. d) G. Solladie, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 443. e) C.-C. Wang, H.-C. Huang, D. B. Reitz, *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 271. f) I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. g) G. Hanquet, F. Colobert, S. Lanners, G. Solladié, *ARKIVOC*, **2003**, 328. h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5559. i) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín Castro, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 55–158. k) I. Fernandez, N. Khair, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 265–288. l) A. Volonterio, M. Zanda in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 351–372. j) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano *Chem. Commun.*, **2009**, 6129–6144

<sup>33</sup> a) G. H. Posner, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72. b) S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086. c) F. Brebion, B. Delouvrié, F. Nájera, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Vaissermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5342.

<sup>34</sup> a) Y. Aray, M. Matsui, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1983. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 453. c) J. L. García Ruano, C. Alemparte, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405. d) M. Ordóñez, V. Guerrero de la Rosa, F. Alcudia, J. M. Llera, *Tetrahedron* **2004**, 60, 871. e) R. Fernandez de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136–5145. f) R. Fernandez de la Pradilla, M. Tortosa, E. Castellanos, A. Viso, R. Baile, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1517–1533. g) N. M. Benjamin, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 450–453.

## 2.1. Reacciones con nitronas

El primer ejemplo de estas reacciones fue descrito por Koizumi<sup>35a</sup> en 1982 que llevó a cabo la reacción del (*R*)-(+)-*p*-tolilvinilsulfóxido con la *N*-metil- y la *N*-fenil- $\alpha$ -fenilnitrona (Esquema 1.5).



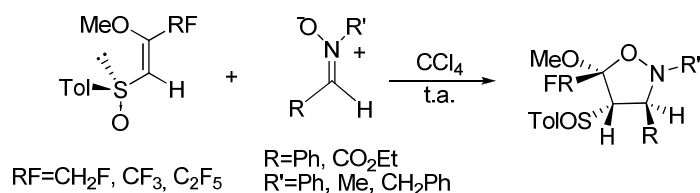
Esquema 1.5

Los excesos diastereoisoméricos obtenidos en estas reacciones ponen de manifiesto la eficacia del grupo sulfinilo como inductor quiral en este tipo de cicloadiciones. Además, la obtención de un único regioisómero, que procede del ataque del oxígeno de la nitrona al carbono  $\beta$  respecto del sulfóxido, revela el fuerte efecto regiodirector del grupo sulfinilo. En estas reacciones se obtienen mezclas de sólo dos aductos para los que se propuso la misma estereoquímica (*endo* ó *exo*), sin que llegara a esclarecerse inequívocamente esta cuestión.

La excelente regioselectividad encontrada en este primer trabajo, se mantuvo en otras cicloadiciones de nitronas a vinil sulfóxidos sustituidos,<sup>35b,36</sup> todas ellas con el mismo sentido de la adición. La estereoselectividad facial y la *endo/exo* selectividad dependen tanto de los sustituyentes del doble enlace como de su estereoquímica. Con los *Z*-vinil sulfóxidos del Esquema 1.6<sup>36b,c</sup> se observó una completa estereoselectividad facial debido a la repulsión electrostática entre los oxígenos del dipolarófilo que desplaza el equilibrio conformacional alrededor del enlace C-S hacia el rotámero *s-trans*.

<sup>35</sup> a) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004. b) T. Takahashi, A. Fujii, J. Sugita, T. Hagi, K. Kitano, Y. Arai, T. Koizumi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1379.

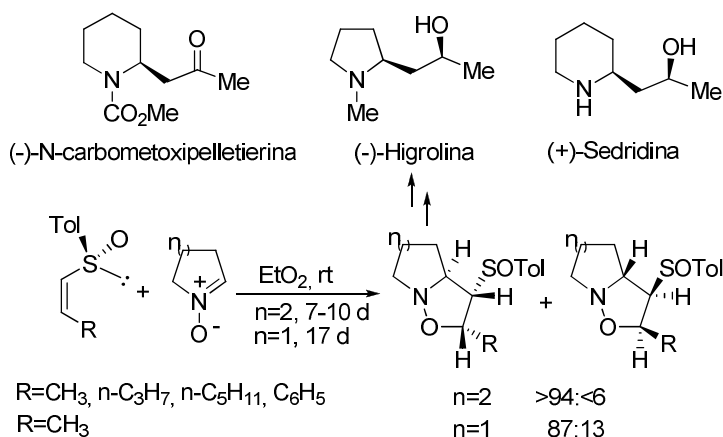
<sup>36</sup> a) A. Bened, R. Durand, D. Pioch, P. Geneste, C. Guimon, G. P. Guillouzo, J. P. Declercq, G. Germain, P. Briard, J. Rambaud, R. Roques, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1984**, *1*. b) P. Bravo, L. Bruché, A. Farina, G. Fronza, S. V. Meille, A. Merli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 2131. c) P. Bravo, L. Bruché, M. Crucianelli, A. Farina, S. V. Meille, A. Merli, P. Seresini, *J. Chem. Research (S)*, **1996**, 348. d) C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2149. e) C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 109. f) V. K. Aggarwal, R. S. Grainger, H. Adams, P. L. Spargo, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3481.



Esquema 1.6

La influencia de un sustituyente alquilo en posición  $\beta$  depende de su estereoquímica relativa, con los isómeros *Z* dando mayores estereoselectividades (98% o  $\geq 74\%$  *de*) que los *E*.<sup>36d,e</sup>

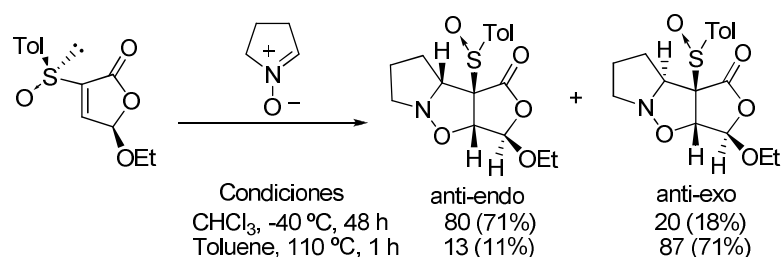
Los aductos que se obtienen a partir de *Z*-vinil sulfóxidos y nitronas cíclicas permiten sintetizar de manera eficiente algunos productos naturales como (-)-carbometoxipelletierina, (-)-higrolina, y (+)-sedridina (Esquema 1.7).<sup>36d,e</sup>



Esquema 1.7

El primer trabajo en el que se utiliza como dipolarófilo un vinil sulfóxido activado se debe a Koizumi que estudia la cicloadición 1,3-dipolar del *N*-óxido del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol y 2,3,4,5-tetrahidropiridina a la sulfinilmaleimida,<sup>35b</sup> la cual dio mezclas complejas de regio- y estereoisómeros.

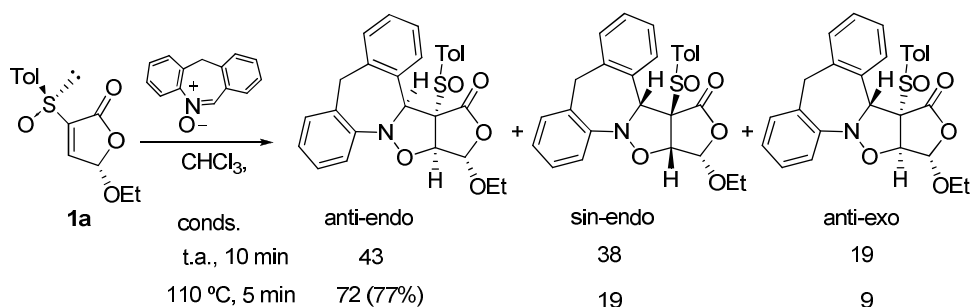
Nuestro grupo de trabajo ha estudiado las reacciones de las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfonilfuran-2(5*H*)-onas,<sup>37</sup> (epímeras en C-5) con nitronas cíclicas y acíclicas en diferentes condiciones de reacción. Todas las reacciones fueron completamente regioselectivas, dando únicamente el aducto con el oxígeno de la nitrona unido al C-4 del anillo de furanona. Los aductos ópticamente puros pueden aislarse fácilmente y con buen rendimiento. La estereoselectividad de las reacciones depende de la estructura de la nitrona, dipolarófilo y condiciones de reacción (Esquema 1.8 y Esquema 1.9). La reacción de la *R*<sub>5</sub>,*S*<sub>5</sub>-furanona con el *N*-óxido<sup>37b</sup> de la morfantridina (5-óxido de 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina), a temperatura ambiente, da como único aducto, el resultante del ataque de la nitrona por la cara opuesta al OEt en C-5 y la aproximación *endo* del dipolo respecto el grupo carbonilo de la lactona. La única diferencia que se observa con el *N*-óxido del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol es que la *endo* selectividad disminuye ligeramente (Esquema 1.8)<sup>37a</sup> en condiciones de control cinético.



Esquema 1.8

La reacción con el óxido de morfantridina de la *S*<sub>5</sub>,*S*<sub>5</sub>-furanona fue menos estereoselectiva que la de su epímero, ya que a temperatura ambiente da una mezcla 43:38:19 de estereoisómeros. Otra diferencia a resaltar es la gran influencia de las condiciones experimentales en la composición de las mezclas de reacción (Esquema 1.9), la cual no se observa con el epímero 5*R* y el óxido de morfantridina a reflujo de tolueno, aunque sí con el *N*-óxido del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol (Esquema 1.8).

<sup>37</sup> a) J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825-8834. b) J. L. García Ruano, J. I. Andres, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653.

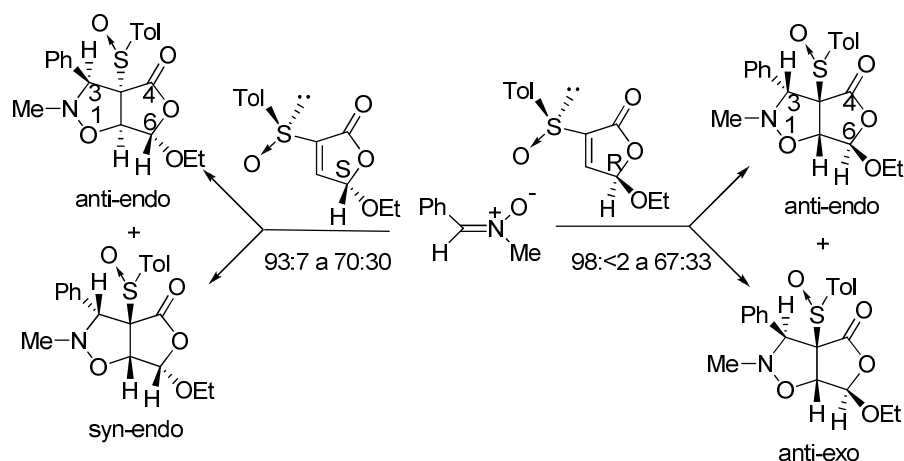


Esquema 1.9

Los resultados obtenidos por nuestro grupo pusieron de manifiesto la reversibilidad de las cicloadiciones de las furanonas con las nitronas, lo cual, unido a la gran reactividad de las 3-sulfinilfuranonas con estos dipolos, permite obtener un estereoisómero diferente según que la reacción se lleve a cabo en condiciones de control cinético o termodinámico. A partir del aducto mayoritario del Esquema 1.9 hemos realizado la síntesis de furoisoxazoloazepinas ópticamente puras,<sup>37b</sup> algunas de las cuales presentan una moderada actividad para unirse con diferentes receptores G-proteína-acoplados (GPCRs).

La reactividad de la  $\alpha$ -fenil-*N*-metilnitrona frente a la sulfinilfuranonas fue menor que la de las nitronas cíclicas y la selectividad  $\pi$ -facial fue muy elevada con el epímero 5*S* (93:7 a 70:30) y total con el 5*R*, obteniéndose, tanto en condiciones de control cinético como termodinámico, los aductos *anti* (Esquema 1.10).<sup>37a</sup> La *endo*-selectividad fue muy alta con la 5*R* (*endo/exo* entre >98:<2 a 67:33) y completa con la 5*S*. Los mejores *de* se obtienen en acetonitrilo y a baja temperatura. Por tanto, las diferencias de comportamiento observadas entre los dos epímeros con la nitrona acíclica son similares a las observadas con el *N*-óxido del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol. Sin embargo, tanto la  $\pi$ -facial como la *endo*-selectividad es mayor con la nitrona acíclica que con la derivada de pirrolidina y de nuevo la selectividad *endo/exo* puede ser mejorada en condiciones de control termodinámico.



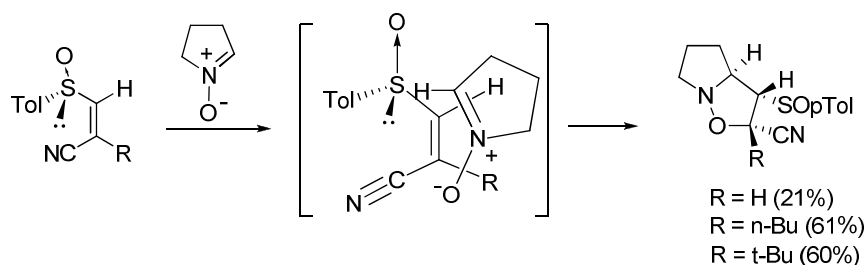


Esquema 1.10

En nuestro grupo de investigación también se han estudiado las reacciones de nitronas con otros vinil sulfóxidos activados ópticamente puros como: (Z)-2-*p*-tolilsulfinil acrilonitrilos,<sup>38a</sup> 4-fenilsulfinil-5-mentiloxifuran-2(5*H*)-ona,<sup>38b</sup> la 2-*p*-tolilsulfinilciclopent-2-en-1-ona<sup>38c</sup> y la 3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona.<sup>38c</sup>

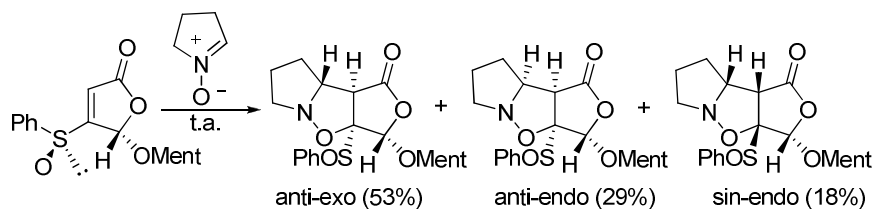
Los (Z)-2-*p*-tolilsulfinil acrilonitrilos sustituidos reaccionan con nitronas cíclicas dando lugar únicamente a un estereoisómero (Esquema 1.11). La reacción fue completamente regioselectiva y la selectividad facial fue total (excepto para R=H), lo cual se explica admitiendo que la conformación alrededor del enlace C-S que predomina es la *s-trans* del oxígeno sulfinílico y el C=C, para minimizar la repulsión dipolar de los enlaces S-O y C-N. La aproximación favorecida del dipolo a esta conformación del dipolarófilo será la *exo*, para minimizar las interacciones estéricas. (ver Esquema 1.11)

<sup>38</sup> a) Gemma González Rodríguez, *Título de Estudios Avanzados*, Universidad Autónoma de Madrid, **2001**. b) Fernando Bercial, *Tesis de Licenciatura*, Universidad Autónoma de Madrid, **1998** c) Jose Francisco Soriano Cobos, *Título de Estudios Avanzados*, Universidad Autónoma de Madrid, **2001**.



Esquema 1.11

La reacción a temperatura ambiente y durante 20 horas de la 4-fenilsulfinil-5-mentiloxifuran-2(5*H*)-ona con el *N*-óxido del 3,4-dihidro-2*H*-pirrol, conduce con un rendimiento global del 85%, a una mezcla de los aductos *anti-exo*, *anti-endo* y *sin-endo* en proporción relativa 53:29:18, respectivamente (Esquema 1.12).



Esquema 1.12

Comparando las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción del Esquema 1.12 y los resultados de la misma con los descritos por Feringa y Hegedus con la misma nitrona y las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas<sup>39</sup> sin sustituir en el doble enlace, podemos concluir que la presencia del grupo sulfinilo en C-4 de la furanona aumenta la reactividad de la misma como dipolarófilo. Sin embargo, este efecto no es tan acusado como el que produce el grupo sulfinilo cuando se encuentra en la posición  $\alpha$  al carbonilo lactónico. La regioselectividad (sentido de la adición y el grado de regioselectividad) de la reacción del Esquema 1.12 es la misma que la descrita en las adiciones de nitronas a las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas<sup>39</sup> sin sustituir en el doble enlace y a las 3-sulfinilfuranonas (Esquema 1.8-1.10). Sin embargo, el resultado obtenido difiere de los descritos para vinil

<sup>39</sup> a) M. T. Rispens, E. Keller, B. de Lange, W. J. Zijlstra, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 607-624. b) E. Keller, B. de Lange, M. T. Rispens, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8899. c) A. D. Reed, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3787.

sulfóxidos homquirales no funcionalizados,<sup>35,36</sup> los cuales conducen a los aductos formados por ataque del oxígeno del dipolo a la posición  $\beta$  respecto al sulfóxido.

Por tanto, la nitrona se aproxima preferentemente a la 4-sulfinilfuranona (82/18) por la misma cara que en las 5-mentiloxi- y 5-metoxifuran-2(5*H*)-onas (100%) y las 5-etil-3-*p*-tolilsulfinilfuranonas (rango 62/38 a 90/10 para la 5*S* y 100% para la 5*R*), lo que indica que la estereoselectividad facial esta fundamentalmente controlada por el sustituyente del C-5. Sin embargo, el grupo fenilsulfinilo en C-4 al igual que el *p*-tolilsulfinilo en C-3, modifican la selectividad *exo/endo* descrita por Feringa para la 5-mentiloxifuran-2(5*H*)-ona (*exo/endo* 7:1) cuando el dipolo ataca por la cara opuesta al grupo alcoxilo.

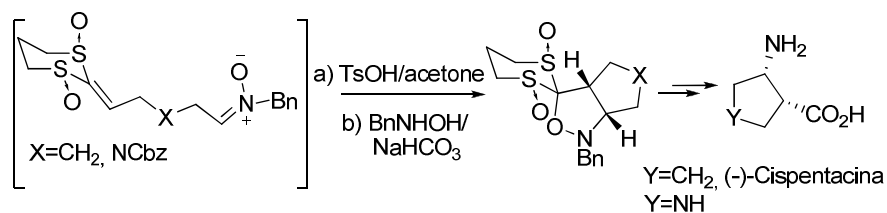
La estereoselectividad facial de la reacción del Esquema 1.12 contrasta con la observada en la reacción del mismo sustrato con ciclopentadieno, ya que si bien el aducto mayoritario en ambos casos se forma por aproximación *exo* del reactivo, esta tiene lugar por caras opuestas del doble enlace.

El grupo sulfinilo en la posición  $\beta$  respecto al carbonilo lactónico produce los siguientes efectos: a) Aumenta considerablemente la reactividad de las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas. b) No modifica ni el sentido de adición ni el grado de regioselectividad de la cicloadición descrito para las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas. c) Compite desfavorablemente frente al sustituyente del C-5 en el control de la estereoselectividad facial. d) Favorece el estado de transición *endo* por ambas caras.

Aggarwal y colaboradores han descrito una cicloadición intramolecular de las nitronas indicadas en el Esquema 1.13 para la preparación, con buen rendimiento y completa diastereoselectividad, de los perhidrociclopenta[*c*]isoxazol o perhidropirrol[3,4-*c*]isoxazol indicados.<sup>40</sup> Esta reacción fue un paso clave en la síntesis asimétrica de la (-)-cispentacina,<sup>40b</sup> un antibiótico presente en la naturaleza, su enantiómero,<sup>40a</sup> y el ácido (+)-*cis*-4-aminopirrolidin-3-carboxílico.<sup>40b</sup>

---

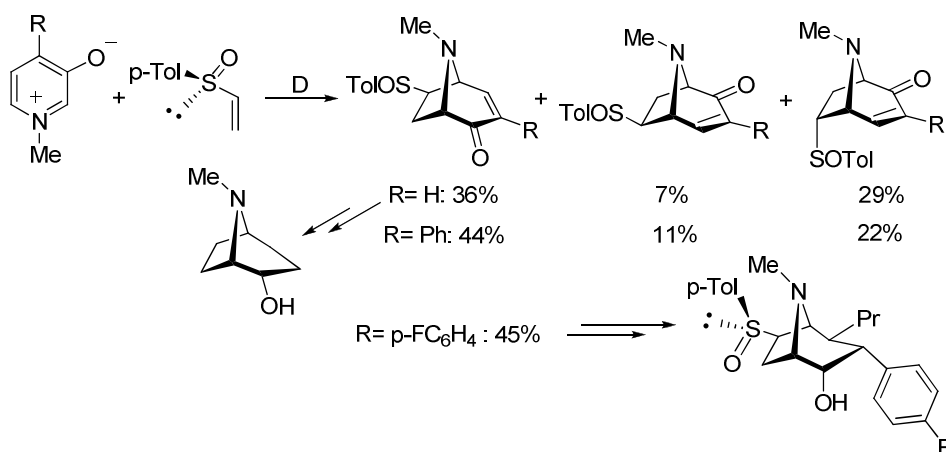
<sup>40</sup> a) V. K. Aggarwal, S. Roseblade, J. K. Barrell, R. Alexander, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1227. b) V. K. Aggarwal, S. Roseblade, R. Alexander, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 684.



Esquema 1.13

## 2.2. Reacciones con con iluros de azometino.

La primera cicloadición de betaínas derivadas de 1-metil-3-oxidopiridinio (iluro de azometino cíclico) a un vinil sulfóxido quiral fue descrito por el grupo de Koizumi<sup>41</sup> (Esquema 1.14, R=H). La cicloadición transcurre con completa regioselectividad, moderada selectividad facial y baja *exo/endo* selectividad. El aducto mayoritario *exo* (R=H), fue transformado en el (-)-2- $\alpha$ -tropanol, con la configuración opuesta a la cocaína natural. Similares reacciones fueron posteriormente utilizadas en la síntesis de 2-alkil-3-aryl tropanos ópticamente puros a partir de la correspondiente betaína de 1-metil-4-aryl-3-oxidopiridinio.<sup>42</sup>

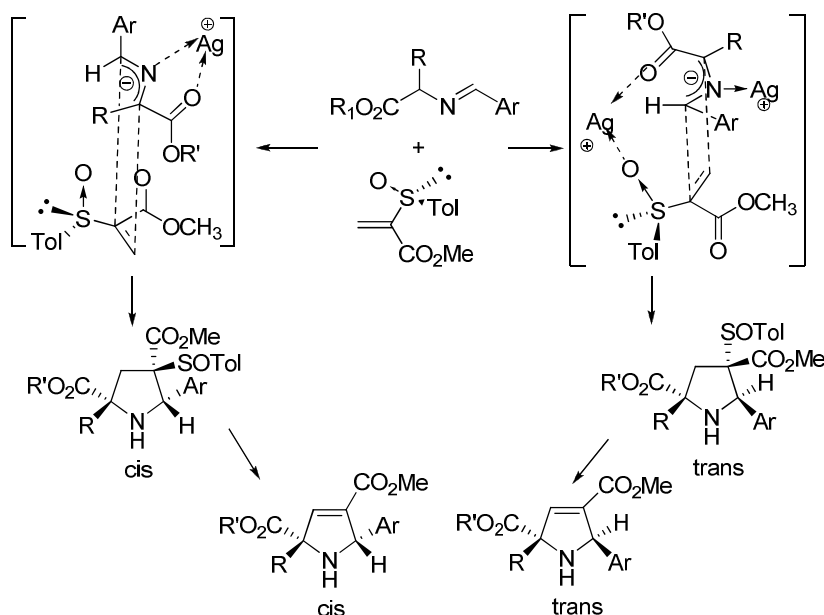


Esquema 1.14

<sup>41</sup> T. Takahashi, K. Kitano, T. Hagi, H. Nihonmatsu, T. Koizumi, *Chem. Lett.* **1989**, 597.

<sup>42</sup> a) G. L. Araldi, K. R. C. Prakash, C. George, A. P. Kozikowski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1875. b) K. R. C. Prakash, M. Trzcinska, K. M. Johnson, A. P. Kozikowski, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 10, 1443.

Nuestro grupo de trabajo ha obtenido 2,5-dihidro-1*H*-pirroles por cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, derivados de  $\alpha$ -iminoéster, con 2-sulfinilacrilatos ópticamente puros y subsiguiente desulfinilación pirolítica.<sup>43</sup> Los 2-sulfinil acrilatos exhibieron mayor reactividad frente a los iluros de azometino *N*-metalados que los correspondientes acrilatos sin el grupo sulfinilo. Otro efecto del grupo sulfinilo es el control de la *endo*-selectividad (Esquema 1.15). Sin embargo, se obtuvieron mezclas de dos diastereoisómeros (*trans* y *cis*, ver Esquema 1.15) debido a la posibilidad de que el dipolo adopte la estereoquímica *syn* y *anti*. Las aproximaciones *anti* dipolo/*s-cis* dipolarófilo y *syn* dipolo/*s-trans* dipolarófilo, a la cara menos impedida del vinilsulfóxido en ambos casos da los dos diastereoisómeros. Modificando las condiciones de reacción fue posible obtener los isómeros *cis* y *trans* con buenos rendimientos a partir de mezclas donde eran componentes mayoritarios.

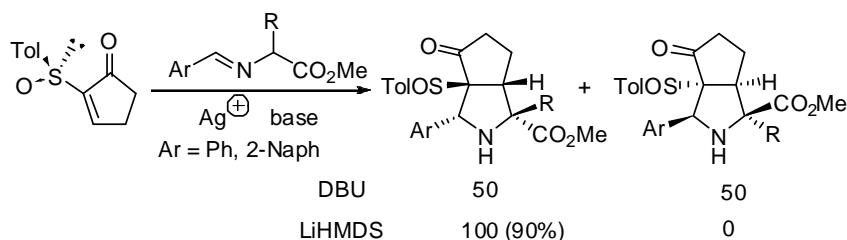


Esquema 1.15

Los iluros de azometino, formados por tratamiento de  $\alpha$ -iminoésteres con DBU, reaccionaron con la 2-*p*-tolilsulfinilciclopentenona en presencia de sales de plata de

<sup>43</sup> J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981.

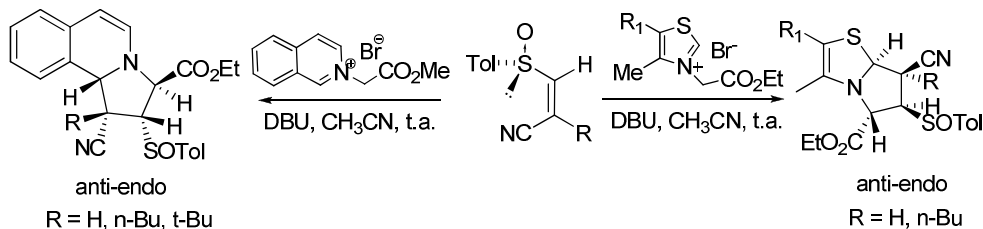
manera completamente regio- y *endo*-selectiva pero con baja selectividad facial, dando lugar a mezclas de dos cicloaductos<sup>44</sup> (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Cuando los iluros se generaron con LiHMDS, solo se obtiene un diastereoisómero con rendimiento casi cuantitativo. Los resultados estereoquímicos se justifican fácilmente por un proceso tándem de adición nucleofílica/ciclación. Las eliminaciones pirolítica y reductiva del grupo sulfinilo proporcionan respectivamente, un buen método para preparar 2,3-dihidro- y tetrahidrociclopenta[c]pirroles, ópticamente puros.

Las únicas cicloadiciones de iluros de azometino heteroaromáticos a vinil sulfóxidos han sido descritas por nuestro grupo de investigación. Con  $\beta$ -sulfinil acrilonitrilos, transcurren con un completo control de la selectividad  $\pi$ -facial y *endo/exo*, dando lugar a solo un diastereoisómero en condiciones suaves de reacción. Esto proporciona un buen acceso a pirrolo[2,1-*b*][1,3]tiazoles<sup>45</sup> y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas<sup>46</sup> polifuncionalizados y enantioméricamente puros (Esquema 1.17).



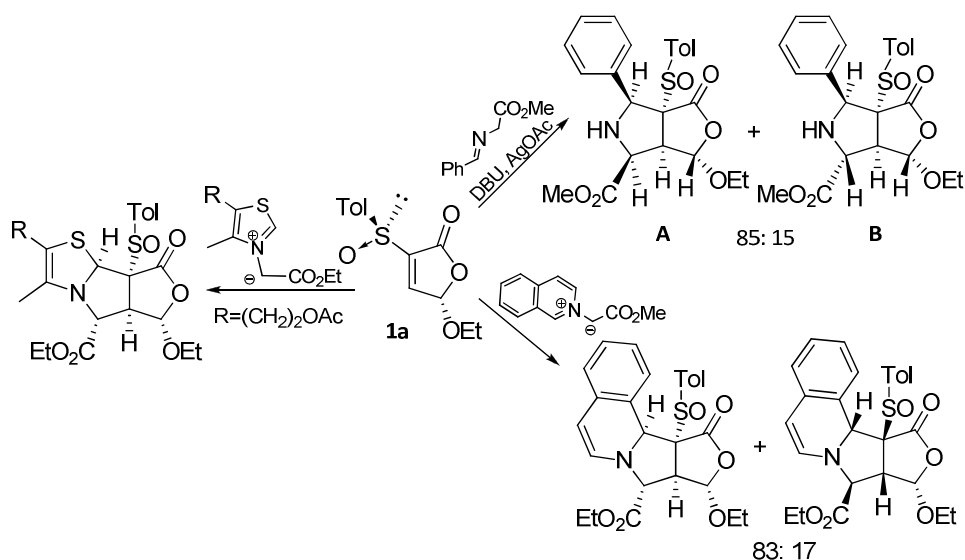
Esquema 1.17

<sup>44</sup> J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013.

<sup>45</sup> J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8484.

<sup>46</sup> J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, A. M. Martín-Castro *J. Org. Chem.* **2011**, (asap)

Las cicloadiciones de los iluros *N*-heteroaromáticos a la 5*S*-5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuranona, al igual que en los casos anteriores, transcurren con total regio y *endo*-selectividad, conduciendo únicamente a los aductos procedentes del ataque del dipolo en su conformación *anti* (Esquema 1.18). La selectividad facial es total solo con el iluro derivado de la sal de tiazolio, que es menos reactivo que el derivado de la sal de isoquinolinio, pero en estas cicloadiciones el aducto único o mayoritario es el formado por el ataque del iluro a la cara opuesta a la que ocupa el grupo etoxi del C-5.

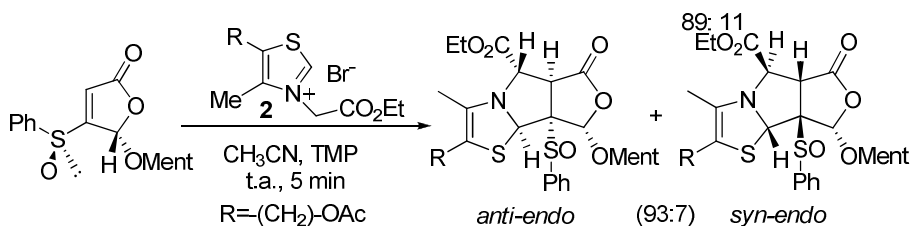


Esquema 1.18

Por el contrario, la adición al mismo dipolarófilo del iluro *N*-metalado generado *in situ* por tratamiento con base y AgOAc del iminoéster indicado en el Esquema 1.18, conduce con total regio,  $\pi$ -facial y *endo*-selectividad a una mezcla de cicloaductos procedentes del ataque del dipolo en sus dos conformaciones, *sin* (aductos **A**) y *anti* (aductos **B**), por la cara opuesta a la ocupada por el grupo etoxilo de C-5. Los resultados obtenidos con la 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuranona de configuración 5*R* con los iluros de isoquinolinio son análogos a los de su epímero. Sin embargo, a partir del iluro de tiazolio y el epímero 5*R* se obtiene una mezcla 75:25 de aductos *anti-endo* y *sin-endo*.

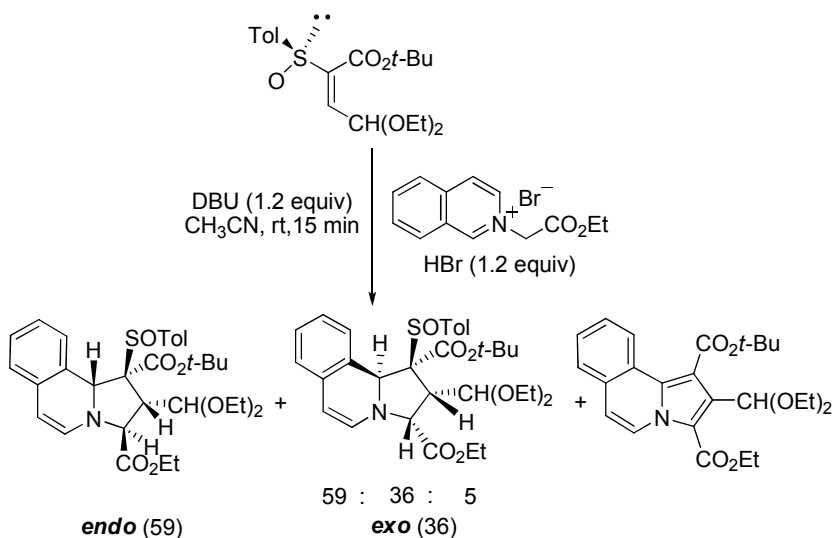
Cuando el grupo arilsulfinilo está en el C-4 de la 5-alcoxifuranona la regioquímica de la cicloadición del iluro de tiazolio conduce a una mezcla 93:7 de los aductos *anti-endo* y *sin-endo* indicados en el Esquema 1.19. Por tanto, el sentido de la adición es el contrario al observado con las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuranonas. Este resultado es

importante, ya que la regioselectividad de estas reacciones es completa y, eligiendo la posición del grupo arilsulfinilo en la furanona, podemos obtener los dos regioisómeros con total regioselectividad.



Esquema 1.19

El único vinil sulfóxido acíclico utilizado como dipolarófilo frente a iluros de azometino heteroaromáticos es el (2*E*, *SS*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo, el cual es menos reactivo que sus análogos cíclicos y no reacciona con el iluro formado a partir de la sal de tiazolio, mientras que si lo hace con el iluro de isoquinolinio (Esquema 1.20).

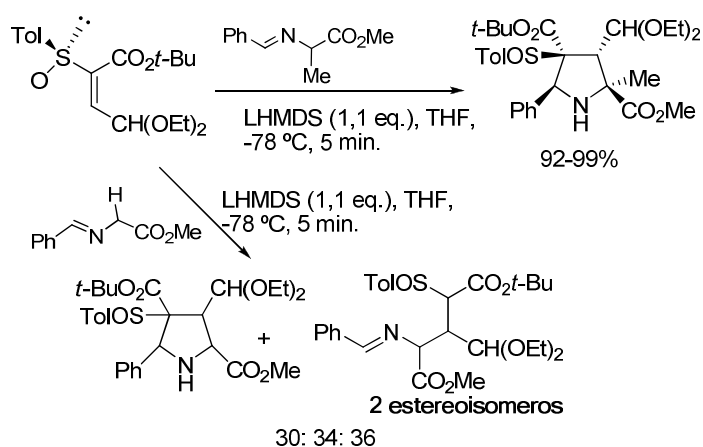


Esquema 1.20

El dipolarófilo acíclico, representado en el esquema anterior no reacciona o conduce a mezclas complejas, cuando se enfrenta a los iluros de azometino generados a partir de  $\alpha$ -iminoésteres. Sin embargo, con  $\alpha$ -iminoésteres sustituidos en posición  $\alpha$  al



grupo éster, en las condiciones indicadas en el Esquema 1.21 que implican adición nucleófila seguida de ciclación intramolecular, se obtienen las correspondientes pirrolidinas con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades.



Esquema 1.21

Podemos concluir que las cicloadiciones de iluros de azometino (tanto *N*-heteroaromáticos como *N*-metalados) a vinil sulfóxidos activados transcurren con total regio y *endo*-selectividad. La selectividad facial está controlada principalmente por el carbono quiral en las 3- ó 4-arilsulfinil 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas y por el sulfinilo en los otros sulfinil dipolarófilos.

La mayoría de los antecedentes de cicloadiciones de dipolos tipo propargilo-alenilo (diazocalcanos, óxidos de nitrilo, nitriliminas) a vinil sulfóxidos se han realizado sobre sulfóxidos racémicos. Esto se debe a que, con este tipo de dipolos, los vinil sulfóxidos se comportan como equivalentes sintéticos de triples enlaces ya que los aductos que se obtienen experimentan muy fácilmente la eliminación de ácido sulfénico dando lugar a heterociclos aromáticos. Ejemplos de este comportamiento son frecuentes en reacciones de vinil sulfóxidos con diazoalcanos<sup>47</sup> y nitriliminas<sup>48</sup> para formar pirazoles y con óxidos de nitrilo para formar isoxazoles.<sup>49,50</sup>

### 2.3. Reacciones con diazoalcanos.

Ejemplos de formación de pirazoles por eliminación de ácido sulfénico a partir del aducto formado con diazoalcanos<sup>51</sup> y vinil sulfóxidos racémicos se indican en los Esquema 1.22 y Esquema 1.23. En el Esquema 1.22 se indican los primeros ejemplos descritos, en los que no se pudieron aislar los aductos primarios.

---

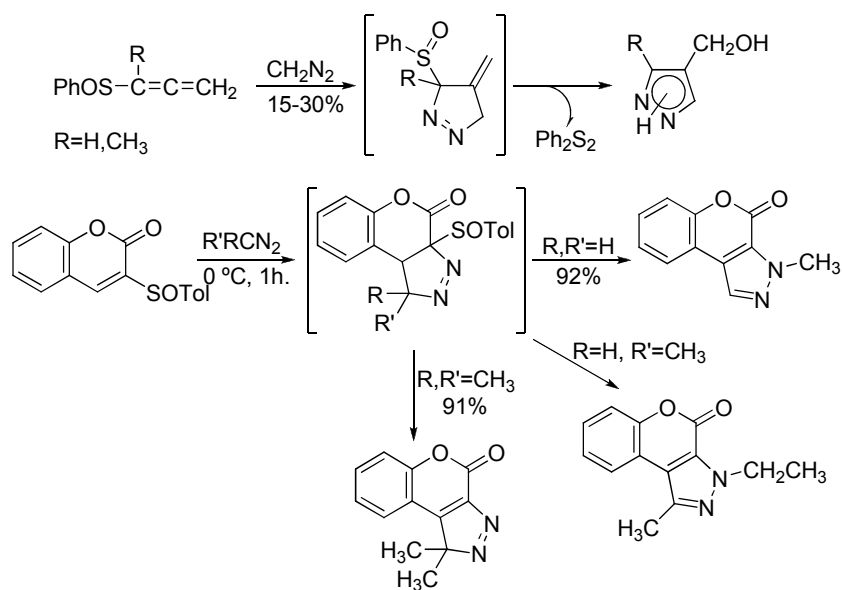
<sup>47</sup> d) W. H. Midura, J. A. Krysiak, M. Mikolajczyk, M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14791.

<sup>48</sup> M. Barzaghi, P. L. Beltrame, P. D. Croce, P. Del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3807.

<sup>49</sup> P. Caramela, E. Albini, T. Bandiera, A. C. Coda, P. Grunanger, F. M. Albini, *Tetrahedron* **1983**, 39, 689.

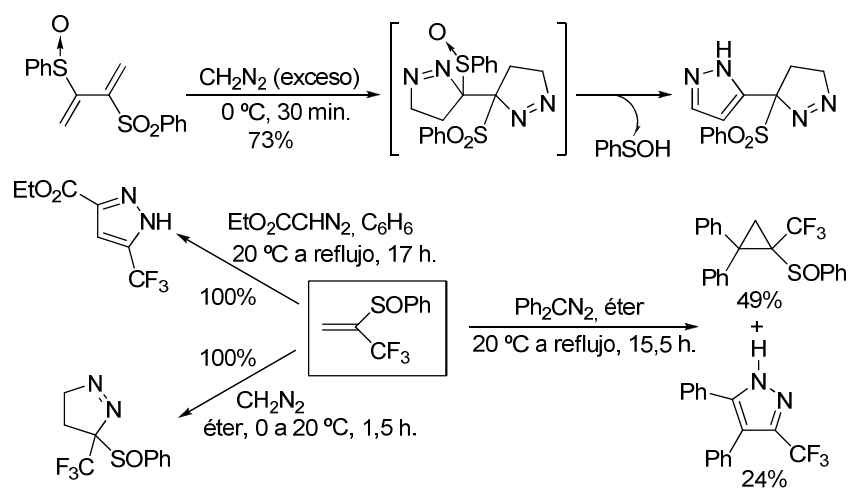
<sup>50</sup> a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14491. b) Alberto Fraile. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, **2003**.

<sup>51</sup> a) L. Veniard, G. Pourcelot, *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 2746. b) F. M. Dean, B. K. Park, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4275. c) A. Padwa, M. Meske, A. Rodríguez, *Heterocycles* **1995**, 40, 191. d) M. A. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4383.



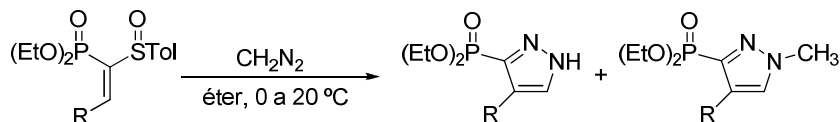
Esquema 1.22

Los ejemplos del Esquema 1.23 muestran, que la eliminación de ácido sulfénico es más fácil que la de ácido sulfínico en las pirazolinas, así como también la influencia de los sustituyentes del diazoalcano en la estabilidad de la pirazolina y sobre la vía por la que evoluciona.



Esquema 1.23

Midura y col.<sup>52</sup> describieron la cicloadición de diazometano a vinil sulfóxidos (racémicos y enantioméricamente puros) que contienen un grupo  $(\text{EtO})_2\text{PO}$  sobre el C- $\alpha$ . Los productos aislados son los pirazoles resultantes de la desulfonilación de los aductos primarios (Esquema 1.24). Sin embargo, como se verá más adelante, en la adición de difenildiazometano y diazopropano se pueden aislar el ciclopropano, correspondiente a la extrusión de nitrógeno, y la pirazolina, respectivamente.

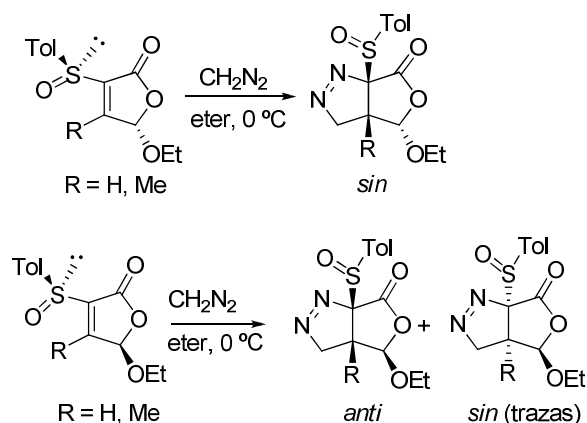


Esquema 1.24

La primera cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de diazoalcanos a vinil sulfóxidos fue descrita en nuestro grupo de investigación<sup>53</sup> utilizando como dipolarófilos las sulfonilfuranonas **1a** y **1b** y sus 4-metil derivadas y como diazoalcano el diazometano (Esquema 1.25 1.26). Los resultados que se obtuvieron demostraron que el grupo arilsulfinilo en C-3 de la furanona incrementa fuertemente la reactividad y controla eficientemente la selectividad  $\pi$ -facial, ya que independiente de la configuración del C-5 del dipolarófilo el ataque del diazometano tiene lugar por la cara que soporta el par de electrones del grupo sulfinilo.

<sup>52</sup> W. H. Midura, J. A. Krysiak, M. W. Wieczorek, W. R. Majzner, M. Mikołajczyk *Chem. Commun.*, **1998** 1109

<sup>53</sup> J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1943.



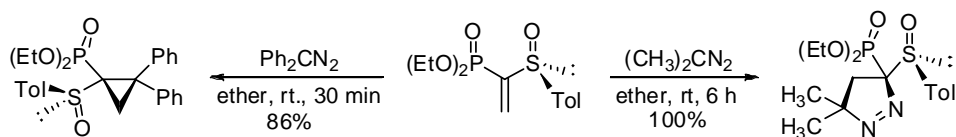
Esquema 1.25

Un estudio más detallado de estas reacciones con diazometano y diazoetano fue descrito mas tarde.<sup>54</sup> Este reveló el importante papel de los factores electrostáticos (los cuales pueden ser modulados por el disolvente) no solo determinando la conformación preferida en torno al enlace C-S si no también en la estabilización de los estados de transición que justifican la selectividad  $\pi$ -facial observada. Esta conclusión fue apoyada por métodos computacionales DFT (Density Functional Theory). Las reacciones de diazoalcanos con la 5-mentiloxi-4-fenilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona también evidenció la capacidad del grupo sulfinilo para aumentar la reactividad y controlar la estereoselectividad.<sup>55</sup>

A parte de los antecedentes de nuestro grupo de investigación, la mayoría de los cuales veremos más adelante, el grupo de Midura<sup>52</sup> describió la síntesis de 1-pirazolinas ópticamente puras por reacción de diazopropano con 1-(dietoxifosforil) vinil sulfóxido (Esquema 1.26). La reacción con difenildiazometano dio lugar al ciclopropano, por extrusión espontánea de nitrógeno.

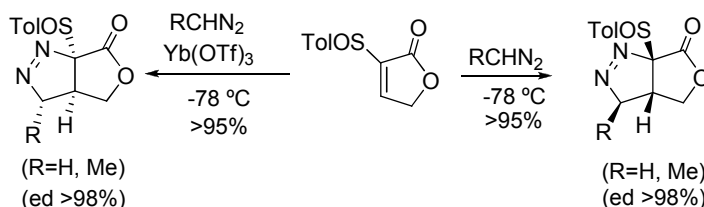
<sup>54</sup> J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6522.

<sup>55</sup> J. L. García Ruano, F. Bercial, G. González, A. M. Martín Castro, M. R. Martín M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1993.



Esquema 1.26

Nuestro grupo describió los resultados obtenidos con la 3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona<sup>56</sup> y los sulfinil acrilonitrilos<sup>57</sup>. La reacción de la furanona con diazometano y diazoetano dio lugar, casi cuantitativamente, a un único diastereoisómero, lo cual indica un completo control de la regioselectividad así como de la selectividades  $\pi$ -facial y *endo/exo*. El empleo de ácidos de Lewis permite la inversión de la selectividad facial, la cual fue total con Yb(OTf)<sub>3</sub>. Esto hace posible la síntesis estereodivergente de pirazolinas diastereoméricas con rendimientos casi cuantitativos y excesos diastereoméricos (*ed*) mayores del 98%. (Esquema 1.27).



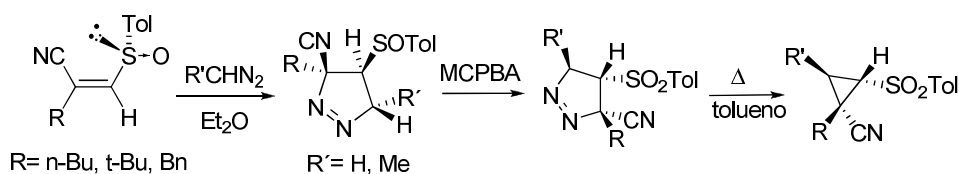
Esquema 1.27

Las excelentes características de los sulfinil acrilonitrilos como dipolarófilos fueron evidenciadas en sus reacciones con diazoalcanos. Un completo control de la selectividad  $\pi$ -facial así como de selectividad *endo/exo* determinó la formación de solo una <sup>1</sup> $\Delta$ -pirazolina con altos rendimientos por reacción con diazometano o diazoetano,<sup>58</sup> (Esquema 1.28), las cuales pudieron ser transformadas en los sulfonil ciclopropanos por extrusión pirolítica de nitrógeno.

<sup>56</sup> J. L. García Ruano, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942.

<sup>57</sup> J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173.

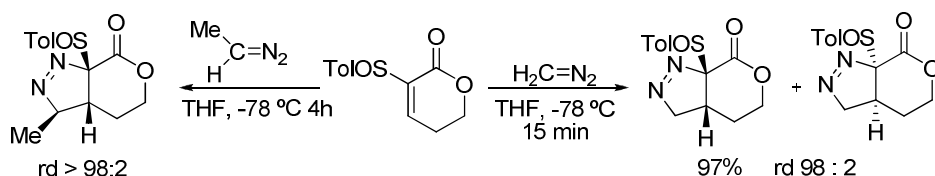
<sup>58</sup> J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, M. R. Martín, E. Torrente, A. M. Martín Castro, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945.



Esquema 1.28

Durante la realización de esta tesis han sido publicados, por parte de nuestro grupo de investigación, los resultados de las cicloadiciones de diazoalcanos a la sulfinil ciclopentenona<sup>59</sup> y a una sulfinil lactona de 6 miembros.<sup>60</sup>

Con la 2-*p*-tolilsulfinil-2-ciclopentenona se obtienen resultados similares a los del Esquema 1.27. A partir de la 3-*p*-tolilsulfinil-5,6-dihidropiran-2-ona enantioméricamente pura se han obtenido excelentes resultados, ya que se consigue controlar la selectividad facial por completo. Además el empleo de triflato de yterbio como ácido de Lewis, aumenta la reactividad del sustrato e invierte la selectividad facial de la reacción, obteniéndose ambas pirazolinas de manera estereodivergente (Esquema 1.29).



Esquema 1.29

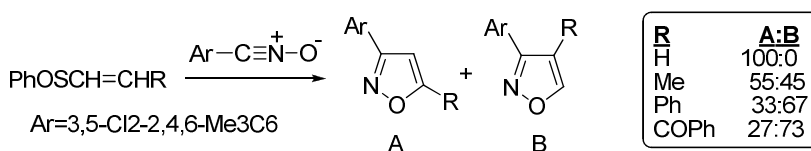
Las pirazolinas obtenidas con la sulfinilciclopentenona, la sulfinilfuranona y la sulfinilpiranona, se transforman con buen rendimiento y completa estereoselectividad en los correspondientes ciclopropanos condensados.

<sup>59</sup> J. L. García-Ruano, M. Alonso, D. Cruz, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, F. Yuste. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10546.

<sup>60</sup> D. Cruz-Cruz, F. Yuste, M. R. Martín, A. Tito, J. L. García-Ruano. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820

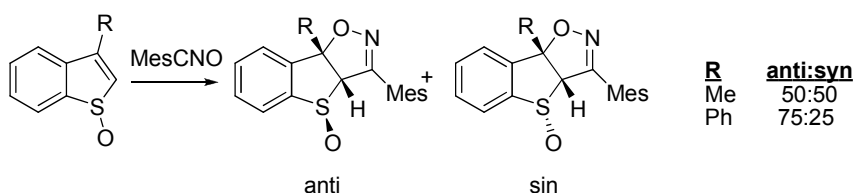
## 2.4. Reacciones con óxidos de nitrilo.

Los antecedentes acerca del comportamiento de sulfóxidos  $\alpha,\beta$ -insaturados como dipolarófilos frente a los óxidos de nitrilo son muy escasos. Los primeros estudios fueron hechos sobre sustratos racémicos,<sup>61,49,48</sup> obteniéndose generalmente los isoxazoles resultantes de la eliminación del grupo sulfinilo. La regioquímica de la adición depende de los sustituyentes, tanto del dipolo como del alqueno, y de la estereoquímica de este último. Así, en las reacciones con el óxido de 3,5-dicloro-2,4,6-trimetilbenzonitrilo, los vinil sulfóxidos monosustituídos con un hidrógeno o un grupo metilo en posición  $\beta$  al grupo sulfinilo dan como mayoritario el isoxazol que posee el sustituyente en posición C-5 (**A**). Sin embargo, cuando el sustituyente es un grupo fenilo o un benzoilo (Esquema 1.30)<sup>61d</sup> se obtiene mayoritariamente el isoxazol con el sustituyente en C-4 (**B**).



Esquema 1.30

Con los S-óxidos de benzotiofeno<sup>61b,c</sup> se obtiene únicamente el regioisómero procedente del ataque del oxígeno del dipolo a la posición más sustituida (Esquema 1.31). Las estereoselectividades que se observan son bajas, puesto que los mejores *ed* son del 50%.

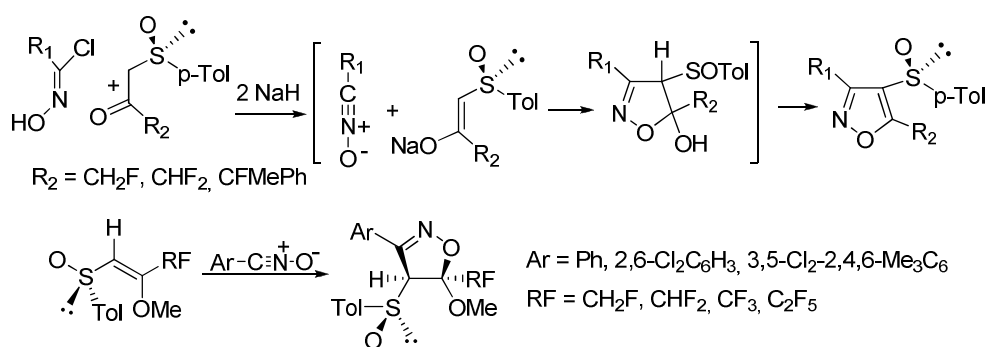


Esquema 1.31

<sup>61</sup> a) P. Bravo, P. P. Ponti, *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 10, 669. b) P. Geneste, R. Durand, D. Pioch, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4845. c) A. Bened, R. Durand, D. Pioch, P. Geneste, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2461.



La cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo a vinil sulfóxidos enantioméricamente puros fue inicialmente estudiada por Bravo y col. partiendo de las sales sódicas derivadas de  $\beta$ -cetossulfóxidos.<sup>62</sup> Las reacciones fueron completamente regioselectivas dando lugar a los 4-sulfinilisoxazoles (Esquema 1.32). La espontánea desulfinilación de los aductos primarios hacia los aromáticos isoxazoles no es fácil de controlar y constituye la principal limitación de estas cicloadiciones en síntesis asimétrica. Cuando la aromatización no es posible, como sucede con los sulfinil enol éteres del Esquema 1.32 (abajo),<sup>63</sup> se obtiene únicamente una 4-sulfinilisoxazolina, lo cual evidencia un completo control de la selectividad  $\pi$ -facial y confirma la alta preferencia de la conformación en la que el oxígeno sulfinílico está en disposición *s-trans*.



Esquema 1.32

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la adición de óxidos de nitrilo a vinil sulfóxidos, racémicos y enantioméricamente puros, acíclicos (Esquema 1.33)<sup>64</sup> y cíclicos (Esquema 1.34),<sup>65,38c</sup> portadores de un grupo carbonilo en  $\alpha$  ó  $\beta$  al sulfinilo. La presencia del sulfinilo en los 2(*E*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinil-2-butenato de *t*-butilo ó de metilo aumenta la reactividad del doble enlace frente a los óxidos de benzo-, bromo-, aceto- y nicotinonitrilo. La regioselectividad de las adiciones es elevada y los aductos

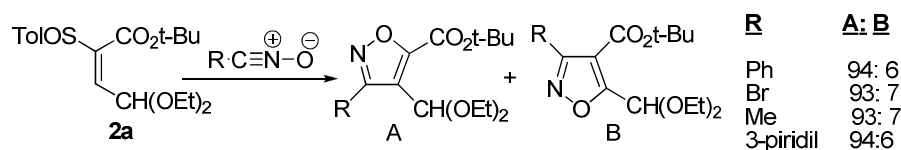
<sup>62</sup> P. Bravo, L. Bruché, D. Diliddo, G. Resnati, *J. Chem. Research (S)* **1993**, 346.

<sup>63</sup> P. Bravo, L. Bruché, A. Merli, G. Fronza, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, 124, 275.

<sup>64</sup> a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14491. b) J. L. García Ruano, C. Fajardo, M. R. Martín *Tetrahedron* **2005**, 61, 4363.

<sup>65</sup> a) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, M. R. Martín *Synlett*, **2002**, 73. b) choro

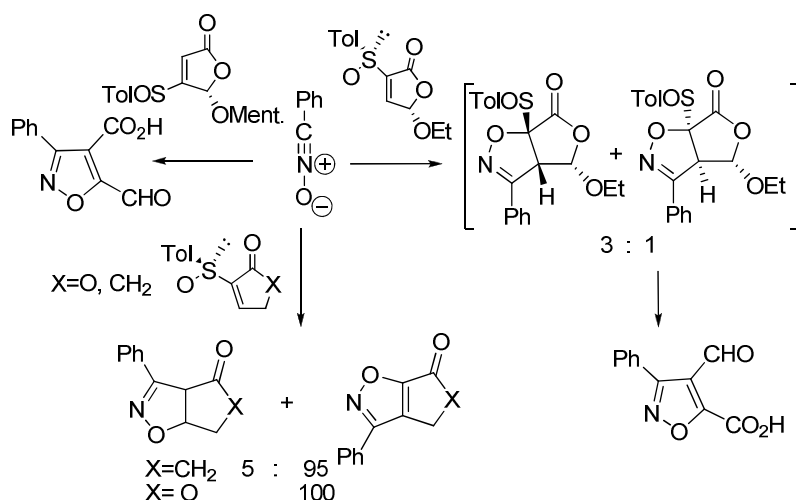
primarios formados, como ocurría en casos anteriores, conducen directamente a los isoxazoles, debido a la instantánea *sin*-eliminación del ácido sulfénico (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

El regioisómero mayoritario obtenido con el dipolarófilo abierto es el contrario al de la cicloadición con 4,4-dimetoxi-3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo. Por tanto, las reacciones con este vinil sulfóxido constituyen un buen método preparativo de obtener 4-(dialcoximetil)isoxazoles-5-carboxilatos de alquilo, que solo se obtienen como productos minoritarios a partir del 4,4-dimetoxibut-2-inoato de metilo.<sup>66</sup> Es de señalar que si bien con el correspondiente sulfonyl derivado como dipolarófilo es posible aislar los aductos primarios, la regioselectividad de la cicloadición del óxido de nicotinonitrilo a sulfonyl derivado es mucho menor (38:62) que el del sulfóxido correspondiente (94:6).

Las reacciones de los óxidos de nitrilo con los sulfinil dipolarófilos cíclicos estudiados en nuestro grupo de trabajo (Esquema 1.34), no conducen a isoxazolininas suficientemente estables para que puedan ser aisladas y, en algunos casos, ni siquiera detectadas, lo que contrasta con la estabilidad de las correspondientes pirazolininas. Los únicos aductos primarios se pudieron detectar y caracterizar fueron los formados a partir de la 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuranona, pero evolucionaron espontáneamente al ácido 3-fenil formilisoxazolcarboxílico, lo que minimiza la importancia de la selectividad  $\pi$ -facial.



Esquema 1.34

La conclusión más interesante de estos trabajos concierne a la regioselectividad. Las reacciones del óxido de benzonitrilo con la 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona y con la 4-sulfinilfuranona fueron completamente regioselectivas pero el sentido de la regioselectividad es diferente en cada caso. Este comportamiento evidencia el importante papel del grupo sulfinilo en el control de la regioselectividad, lo cual ha sido empleado para desarrollar un proceso en “one-pot” para la síntesis de isoxazolopiridazinonas regioisoméricas.<sup>65a</sup>

La estereoselectividad fue baja o moderada en las reacciones de óxidos de nitrilo con alquenos en los que el grupo sulfinilo no está unido directamente al doble enlace.<sup>67</sup>

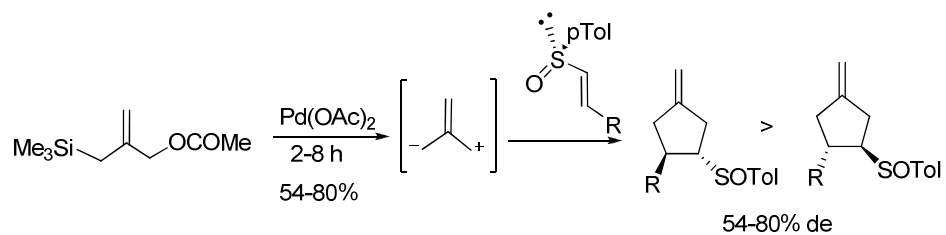
## 2.5. Reacciones con dipolos de tres carbonos

Malacria describió un buen nivel de inducción asimétrica en reacciones de vinilsulfóxidos con dipolos de tipo trimetilenmetano<sup>68</sup> (Esquema 1.35) que conducen a

<sup>67</sup> (a) P. Bravo, L. Bruché, P. Seresini, M. Zanda, A. Arnone, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 489. (b) A. Arnone, P. Bravo, L. Bruché, P. Seresini, *J. Chem. Research* **1996**, 198. (c) P. C. B. Page, M. Purdie, D. Lathbury, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1061. (d) P. C. B. Page, M. Purdie, D. Lathbury, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7365.

<sup>68</sup> Chaigne, F.; Gotteland, J-P.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1803.

metilidenciclopentanos con rendimientos de moderados a buenos y con una selectividad facial que en algunos casos fue hasta del 80%.

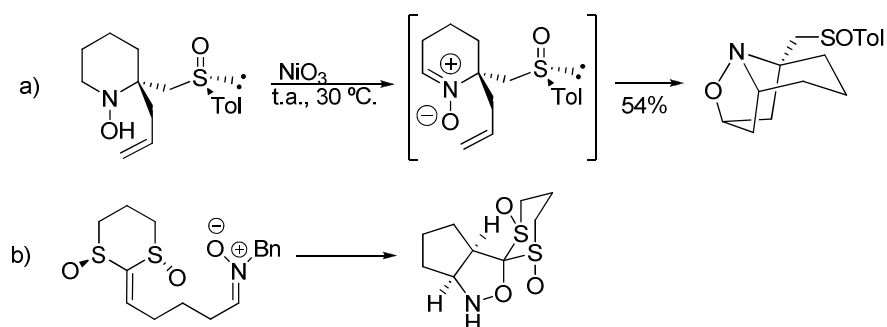


**Esquema 1.35**

En nuestro conocimiento, este constituye el único ejemplo en la bibliografía de cicloadiciones de un dipolo de tres carbonos con un vinilsulfóxido.

### 3. Cicloadiciones 1,3-dipolares con sulfinil dipolos.

Este área ha sido todavía menos investigada que el de las reacciones 1,3-dipolares asimétricas utilizando sulfinildipolarófilos. En el caso de nitronas tan solo hemos encontrado dos ejemplos en los que la sulfinil nitrona se genera *in situ* para dar una reacción de cicloadición intramolecular (Esquema 1.36).<sup>69</sup> El buen resultado obtenido por Aggarwal y colaboradores en la síntesis estereoselectiva de la estructura compleja indicada en el Esquema 1.36(a) no puede atribuirse exclusivamente al grupo sulfinilo puesto que en la molécula existe otro centro quiral. Además el grupo sulfinilo no puede considerarse unido directamente al dipolo, si no que actúa como inductor remoto.



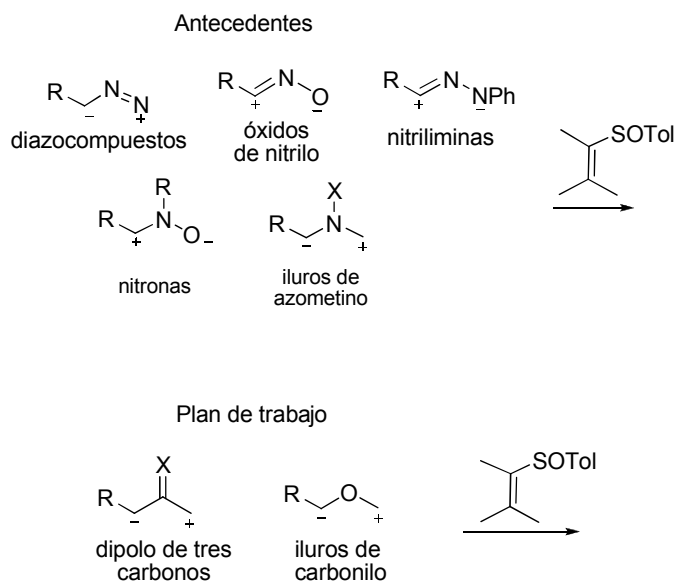
Esquema 1.36

También se ha descrito la cicloadición intramolecular representada en el Esquema 1.36(b) pero, en este caso, aunque se trata de una sola molécula el grupo sulfinilo está anclado en el dipolarófilo y no en el dipolo.

<sup>69</sup> a) Aggarwal, V. K.; Roseblade, S. J.; Barrell, J. K.; Alexander, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1227. b) Murahashi, S.-I.; Sun, J.; Kurosawa, H.; Imada, Y. *Heterocycles* **2000**, 52, 557.

## 4. Plan de Trabajo

A la vista de los antecedentes mencionados, como primer objetivo de esta Memoria nos propusimos continuar explotando la presencia del grupo sulfinilo en el dipolarófilo mediante el estudio comportamiento frente a dipolos hasta ahora no considerados, los resultantes del ataque de nucleófilos al alenos activados y un iluro de carbonilo. De las primeras reacciones se espera conseguir buenos métodos para obtener sistemas ciclopentánicos polisustituídos. En cuanto a las reacciones de iluros de carbonilo, el principal reto reside en la inexistencia de precedentes que impliquen reacciones intermoleculares de estos 1,3 dipolos con vinilsulfóxidos<sup>70</sup> y en el hecho de que los procesos asimétricos asociados a los iluros de carbonilo no proporcionan buenos resultados por lo que continúan suponiendo un reto en síntesis asimétrica (Figura 1.4).



**Figura 1.4**

Por otra parte nos planteamos estudiar el efecto del grupo sulfinilo en el 1,3-dipolo y estudiar el efecto que produce sobre las cicloadiciones [3+2] la incorporación de

<sup>70</sup> Un ejemplo de cicloadición intramolecular [5+2] de iluro de carbonilo a vinilsulfóxido: F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2001**, 3, 623

un grupo sulfinilo en el 1,3-dipolo. Nuestro plan de trabajo será llevar a cabo la síntesis de sulfinil dipolos y su posterior estudio en reacciones de cicloadición (Figura 1.5).

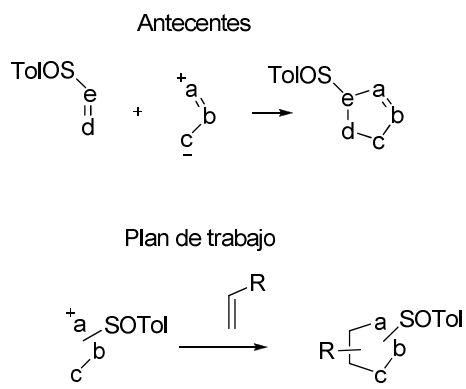


Figura 1.5

## 5. Bibliografía

1. J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. T. Aranda, M. M. Zarzuelo, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 75 y ref. allí citadas.
2. a) J. L. García Ruano, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1993**, *74*, 233 y ref. allí citadas. b) F. Colobert, A. Tito, N. Khier, D. Denni, M. A. Medina, M. Martín Lomas, J. L. García Ruano, G. Solladie, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8918 y ref. allí citadas.
3. M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. C. Maestro, M. Pérez González, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 11009 y ref. allí citadas.
4. J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **2000**, *4*, 261.
5. a) J. L. García Ruano, D. Barros, M. C. Maestro, A. M. Z. Slawin, P. C. B. Page, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6027 y ref. allí citadas. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1963.
6. a) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, N. M. Laso, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 2507. b) J. L. García Ruano, M. Cifuentes García, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 55.
7. J. L. García Ruano, A. Esteban, L. González, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, F. Yuste, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 733.
8. J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín Castro, In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 55; y referencias citadas en este apartado del libro.
9. a) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796. b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Marquez-López, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.
10. J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245.
11. J. L. García Ruano, C. Alvarado, S. Díaz-Tendero, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4030.
12. a) J. L. García Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317.
13. J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.
14. J. L. García Ruano, M. T. Aranda, J. M. Aguirre, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5383.
15. a) J. L. García Ruano, J. Alemán, J. F. Soriano, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677; b) J. L. García Ruano, J. Alemán, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513; c) J. L. García Ruano, J. Alemán, A. Parra, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048; d) Y. Arroyo, A. Meana, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914; e) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, *Synthesis* **2006**, 687; f) Y. Arroyo, A. Meana, J. F.



- Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8525.
16. a) J. L. García Ruano, J. Alemán, I. Alonso, A. Parra, V. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179. b) J. L. García Ruano, J. Alemán, S. Catalán, V. Marcos, S. Monteagudo, A. Parra, C. del Pozo, S. Fustero, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941. c) J. L. García Ruano, A. Parra, V. Marcos, C. del Pozo, S. Catalán, S. Monteagudo, S. Fustero, A. Poveda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9432.
17. J. L. García Ruano, C. Schöpping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.
18. a) E. Arce, M. C. Carreño, M. B. Cid, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3421. b) M. C. Carreño, M. B. Cid, J. L. García Ruano, M. Santos, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2093. c) C. Arribas, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. F. Rodríguez Amo, M. Santos, M.A. Sanz Tejedor, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3165. d) S. Blasco, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. R. Martín *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3473.
19. J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1623.
20. a) J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 177. b) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4737.
21. a) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3853. b) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín, I. Lopez-Solera, P. R. Raithby, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9461.
22. a) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3231. b) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1499.
23. J. L. García Ruano, C. Alemparte, A. M. Martín Castro, H. Adams, J. H. Rodríguez, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7938 y ref. allí citadas.
24. a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Remor, W. Stefani, J. Fisher, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 503. b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. A. Hoyos, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2980. c) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. I. Lopez-Solera, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 976. d) M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1997**, *36*, 1621. e) M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8320. f) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Z. Remor, A. Urbano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4279.
25. a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed. Wiley, New York, **1984**. b) K. B. G. Torsell, en *Nitrile oxides nitrones and nitronates in Organic Synthesis*; VCH Weinheim, **1988**. c) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 410. d) S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocycles*, **1990**, *30*, 71.
26. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
27. a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287. b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301. c) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
28. R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.

29. artículos de revision: a) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 403. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. c) S. Karlsson, H.-E. Högborg, *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 103. d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Grade, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484-4517. e) H. Pellissier *Tetrahedron* **2007**, 63, 3225. f) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
30. a) S. E. Denmark, B. Herbert, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2887. b) J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2082. c) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 167. d) S. Hanessian, M. Bayrakdarian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 967.
31. a) K. V. Gothelf, K. B. Jensen, K. A. Jørgensen, *Sci. Prog.* **1999**, 82, 327. b) K. V. Gothelf, En Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis; Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. (Eds.); Wiley-VCH Verlag, 2001, cap.6. c) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1371. d) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400. e) S. Karlsson, H.-E. Högborg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 923. f) K. Inoue, H. Suga, S. Inoue, H. Sato, A. Kakehi, *Synthesis* **2003**, 1413. g) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5366. h) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.
32. a) L. Raimondi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, 127, 167. b) O. Illa, E. Muray, D. Amsallem, A. G. Moglioni, H. Gornitzka, V. Branchadell, A. Baceiredo, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2593. c) L. Garanti, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1285. d) A. Kamimura, Y. Kaneko, A. Ohta, K. Matsuura, Y. Fujimoto, A. Kakehi, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9613. e) A. Roy, B. G. Roy, B. Achari, S. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5811. f) P. Del Buttero, G. Molteni, T. Pilati, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2413. g) N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2011.
33. a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. b) J. L. García Ruano, B. Cid de la Plata, *Topics in Current Chemistry*; Page, P. C. B. (Ed.), **1999**, Vol. 204. c) E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367. d) G. Solladie, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 443. e) C.-C. Wang, H.-C. Huang, D. B. Reitz, *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 271. f) I. Fernández, N. Khiar, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. g) G. Hanquet, F. Colobert, S. Lanners, G. Solladiè, *ARKIVOC*, **2003**, 328. h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5559. i) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, , M. R. Martín, A. M. Martín Castro, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 55–158. k) I. Fernandez, N. Khiar, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 265-288. l) A. Volonterio, M. Zanda in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* Takeshi Toru, Carsten Bolm (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim **2008**. pp. 351 –372. j) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano *Chem. Commun.*, **2009**, 6129-6144
34. a) G. H. Posner, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72. b) S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086. c) F. Brebion, B. Delouvrié, F. Nájera, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Vaissermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5342.

35. a) Y. Aray, M. Matsui, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1983. b) J. L. García Ruano, A. M. Martín Castro, J. H. Rodríguez Ramos, *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453. c) J. L. García Ruano, C. Alemparte, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405. d) M. Ordóñez, V. Guerrero de la Rosa, F. Alcudia, J. M. Llera, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 871. e) R. Fernandez de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145. f) R. Fernandez de la Pradilla, M. Tortosa, E. Castellanos, A. Viso, R. Baile, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517-1533. g) N. M. Benjamin, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 450-453.
36. a) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004. b) T. Takahashi, A. Fujii, J. Sugita, T. Hagi, K. Kitano, Y. Arai, T. Koizumi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1379.
37. a) A. Bened, R. Durand, D. Pioch, P. Geneste, C. Guimon, G. P. Guillouzo, J. P. Declercq, G. Germain, P. Briard, J. Rambaud, R. Roques, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1984**, *1*. b) P. Bravo, L. Bruché, A. Farina, G. Fronza, S. V. Meille, A. Merli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 2131. c) P. Bravo, L. Bruché, M. Crucianelli, A. Farina, S. V. Meille, A. Merli, P. Seresini, *J. Chem. Research (S)*, **1996**, 348. d) C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2149. e) C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 109. f) V. K. Aggarwal, R. S. Grainger, H. Adams, P. L. Spargo, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3481.
38. a) J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825-8834. b) J. L. García Ruano, J. I. Andres, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653.
39. a) Gemma González Rodríguez, *Título de Estudios Avanzados*, Universidad Autónoma de Madrid, **2001**. b) Fernando Bercial, *Tesis de Licenciatura*, Universidad Autónoma de Madrid, **1998**. c) Jose Francisco Soriano Cobos, *Título de Estudios Avanzados*, Universidad Autónoma de Madrid, **2001**.
40. a) M. T. Rispens, E. Keller, B. de Lange, W. J. Zijlstra, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 607-624. b) E. Keller, B. de Lange, M. T. Rispens, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8899. c) A. D. Reed, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3787.
41. a) V. K. Aggarwal, S. Roseblade, J. K. Barrell, R. Alexander, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1227. b) V. K. Aggarwal, S. Roseblade, R. Alexander, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 684.
42. T. Takahashi, K. Kitano, T. Hagi, H. Nihonmatsu, T. Koizumi, *Chem. Lett.* **1989**, 597.
43. a) G. L. Araldi, K. R. C. Prakash, C. George, A. P. Kozikowski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1875. b) K. R. C. Prakash, M. Trzcinska, K. M. Johnson, A. P. Kozikowski, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *10*, 1443.
44. J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981.
45. J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013.
46. J. L. Garcia Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8484.
47. J. L. Garcia Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, A. M. Martín-Castro *J. Org. Chem.*, **2011**, (asap)
48. d) W. H. Midura, J. A. Krysiak, M. Mikolajczyk, M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14791.

49. M. Barzaghi, P. L. Beltrame, P. D. Croce, P. Del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3807.
50. P. Caramela, E. Albini, T. Bandiera, A. C. Coda, P. Grunanger, F. M. Albini, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 689.
51. a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14491. b) Alberto Fraile. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, **2003**.
52. a) L. Veniard, G. Pourcelot, *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 2746. b) F. M. Dean, B. K. Park, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4275. c) A. Padwa, M. Meske, A. Rodríguez, *Heterocycles* **1995**, *40*, 191. d) M. A. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4383.
53. W. H. Midura, J. A. Krysiak, M. W. Wieczorek, W. R. Majzner, M. Mikołajczyk *Chem. Commun.*, **1998** 1109
54. J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1943.
55. J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522.
56. J. L. García Ruano, F. Bercial, G. González, A. M. Martín Castro, M. R. Martín M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1993.
57. J. L. García Ruano, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942.
58. J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173.
59. J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, M. R. Martín, E. Torrente, A. M. Martín Castro, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4945.
60. J. L. García-Ruano, M. Alonso, D. Cruz, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, F. Yuste. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10546.
61. D. Cruz-Cruz, F. Yuste, M. R. Martín, A. Tito, J. L. García-Ruano. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820
62. a) P. Bravo, P. P. Ponti, *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, *10*, 669. b) P. Geneste, R. Durand, D. Pioch, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4845. c) A. Bened, R. Durand, D. Pioch, P. Geneste, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2461.
63. P. Bravo, L. Bruché, D. Dillido, G. Resnati, *J. Chem. Research (S)* **1993**, 346.
64. P. Bravo, L. Bruché, A. Merli, G. Fronza, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 275.
65. a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14491. b) J. L. García Ruano, C. Fajardo, M. R. Martín *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4363.
66. a) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, M. R. Martín *Synlett*, **2002**, 73. b) choro
67. (a) P. Bravo, L. Bruché, P. Seresini, M. Zanda, A. Arnone, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 489. (b) A. Arnone, P. Bravo, L. Bruché, P. Seresini, *J. Chem. Research* **1996**, 198. (c) P. C. B. Page, M. Purdie, D. Lathbury, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1061. (d) P. C. B. Page, M. Purdie, D. Lathbury, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7365.
68. Chaigne, F.; Gotteland, J-P.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1803.
69. a) Aggarwal, V. K.; Roseblade, S. J.; Barrell, J. K.; Alexander, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1227. b) Murahashi, S.-I.; Sun, J.; Kurosawa, H.; Imada, Y. *Heterocycles* **2000**, *52*, 557.
70. Un ejemplo de cicloadición intramolecular [5+2] de iluro de carbonilo a vinilsulfóxido: F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 623

## Capítulo II

# **Cicloadiciones [3+2] de Alenos Activados y transformación de cicloaductos.**

1. Introducción
2. Síntesis de materiales de partida
3. Cicloadiciones de alenoatos catalizadas por fosfinas
4. Cicloadiciones de alenil sulfonas
5. Transformaciones de los aductos
6. Conclusiones
7. Parte experimental
8. Bibliografía

## 1. Introducción

La importancia de generar una variedad de estructuras moleculares de modo rápido y atómicamente económico ha sido puesto de relieve por los recientes progresos en el área de la Síntesis Orientada a la Diversidad (en inglés DOS)<sup>1</sup>. Uno de los principales objetivos de la síntesis orgánica es el desarrollo de nuevos métodos quimio-regio- y estereoselectivos de formación de enlaces. Estos métodos deben permitir la síntesis de moléculas de interés farmacológico o en ciencia de materiales. Una de las áreas que en química orgánica actualmente más activa, es la catálisis por bases de Lewis, a menudo denominada catálisis nucleófila. Es un hecho que moléculas con pares de electrones no compartidos (bases de Lewis) son capaces de catalizar una gran variedad de transformaciones sintéticas. Las fosfinas, tradicionalmente utilizadas como ligandos en catálisis con metales de transición han emergido en los últimos 40 años como valiosos catalizadores nucleofílicos, dando lugar a una variedad de reacciones.<sup>2</sup> Entre las más destacadas se encuentran las de sustratos insaturados conjugados con grupos electrón atrayentes (GEA = Grupo Electrón Atrayente), como son la reacción de Morita–Baylis–Hillman (1968),<sup>3</sup> la adición de Michael de alquenos y alquinos activados (1973),<sup>4</sup> la isomerización de alquinos conjugados a dienos conjugados (1988),<sup>5</sup> y la adición nucleofílica en posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  de alquinos y alenos activados (1994).<sup>6</sup> (Esquema 2.1).

<sup>1</sup> S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, 287, 1964.

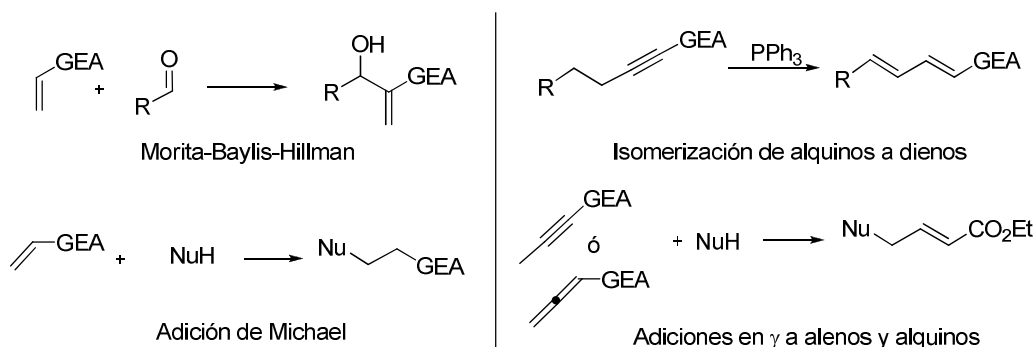
<sup>2</sup> a) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 535. b) J. L. Methot, W. R. Roush. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.

<sup>3</sup> K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815. A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2,155,113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q.

<sup>4</sup> D. A. White, M. M. Baizer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3597.

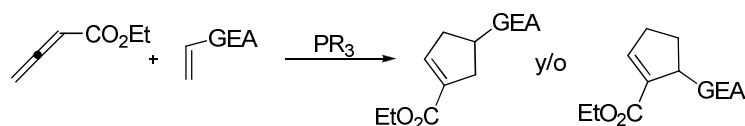
<sup>5</sup> a) D. Ma, Y. Lin, X. Lu, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1045; b) B. M. Trost, T. A. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2301; c) Y. Inoue, S. Imaizumi, *J. Mol. Catal.* **1988**, 49, L19; d) B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7933.

<sup>6</sup> B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3167.



Esquema 2.1

Todas estas reacciones comienzan por la adición de la fosfina a un sistema insaturado deficiente en electrones y finalizan con la recuperación del catalizador por eliminación del grupo fosfina. De las más recientes y a nuestro parecer más interesantes desde el punto de vista sintético son las cicloadiciones de alquinos y alenos deficientes en electrones a olefinas descrita por primera vez por el profesor Xiyan Lu y colaboradores en 1995 (Esquema 2.2).<sup>7</sup>



Esquema 2.2

Esta reacción permite la construcción de carbociclos de cinco miembros a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con un “dipolo” de tres carbonos. Esto resulta de gran interés ya que existe una amplia gama de productos naturales y no naturales con esqueleto carbocíclico de cinco miembros<sup>8</sup> como prostaglandinas<sup>9</sup>, carboazúcares<sup>10</sup>, terpenos, etc (Figura 2.1).

<sup>7</sup> C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906

<sup>8</sup> B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 141

<sup>9</sup> *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (Eds.: D. F. Horrobin, M. S. Manku, P. Sirois, P. Borgeat), Churchill Livingstone, Edinburgh, **2002**

<sup>10</sup> G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Battistini, C. Curti, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, *29*, 449.

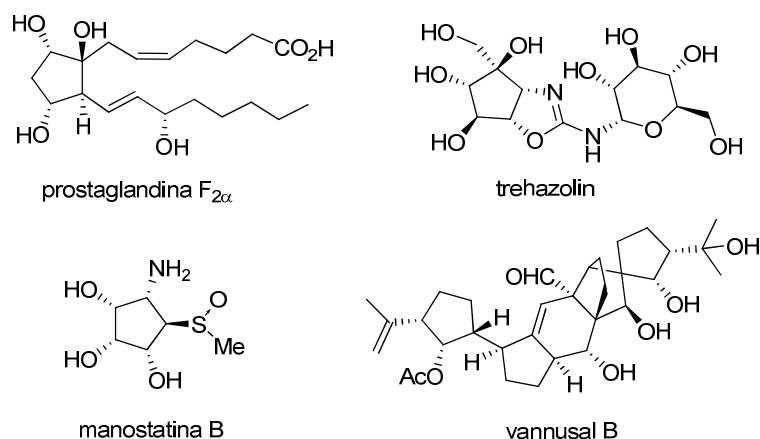
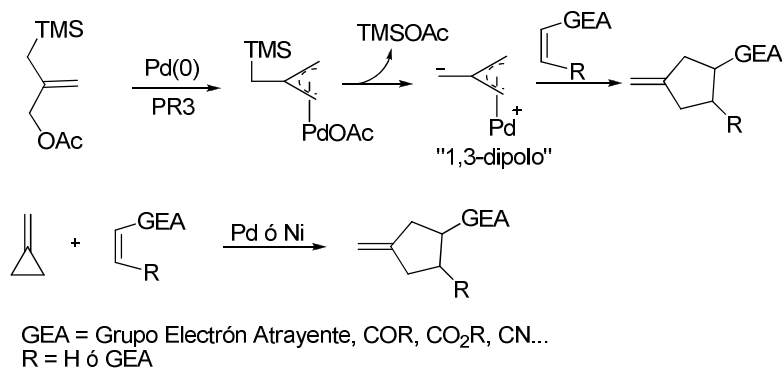


Figura 2.1

La mayor parte de los escasos métodos que existen de sintetizar carbociclos a través de reacciones de cicloadición [3+2], la mayor parte de ellos requieren el empleo de metales de transición. De ellos son destacadas las reacciones de los complejos de paladio-trimetilenmetano (Pd-TMM), desarrollados por Trost y colaboradores<sup>11</sup>, y las cicloadiciones [3+2] de metilenciclopropanos con olefinas catalizadas por paladio o níquel (Esquema 2.3).<sup>12</sup>



Esquema 2.3

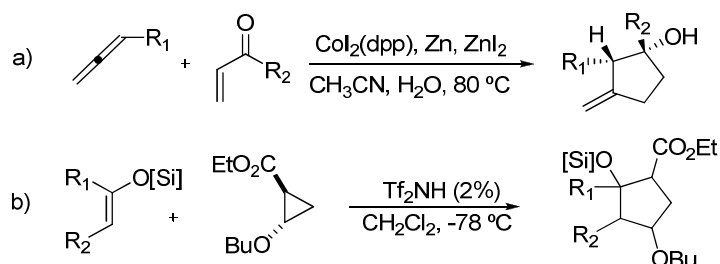
Recientemente ha sido descrita la cicloadición [3+2] reductiva de alquil o arilalenos con alquil vinilcetonas utilizando el catalizador de cobalto indicado en el

<sup>11</sup> a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6432. b) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2326. c) B. M. Trost, M. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3687.

<sup>12</sup> d) M. Lautens, W. Klute, W. Tam. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.



Esquema 2.4 (a), para dar lugar a hidroximetilidenciclopentanos<sup>13</sup> con excelente diastereoselectividad. En este caso es de resaltar que el fragmento de tres carbonos de la cicloadición [3+2] es la enona y no el aleno.



Esquema 2.4

También se ha descrito la reacción de cicloadición de ciclopropanos con sustituyentes donadores y aceptores de electrones a silil enol éteres, catalizada inicialmente con ácidos de Lewis ( $\text{SnCl}_4$ <sup>14</sup> o  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ <sup>15</sup>) y posteriormente con un ácido de Brønsted fuerte como la triflimida<sup>16</sup> (Esquema 2.4 b). Junto con la reacción de Lu, este es uno de los pocos métodos que implica una cicloadición con dipolos de tres carbonos que no requiere el uso de metales.

Las ventajas que presenta la reacción de Lu frente a las comentadas anteriormente y resumidas en el Esquema 2.3 y Esquema 2.4, es que tanto los materiales de partida como los catalizadores están disponibles comercialmente y no es necesario utilizar complejos de metales de transición sino un nucleófilo barato y de fácil manejo como la trifenilfosfina. Además, esta reacción tiene una alta economía atómica ya que todos los átomos de las moléculas iniciales quedan incorporados a la molécula final. Como ventaja adicional los productos de la cicloadición son ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, y por tanto susceptibles de una gran diversidad de transformaciones, lo que aumenta su potencial sintético.

<sup>13</sup> H. T. Chang, T. T. Jayanth, C. H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4166.

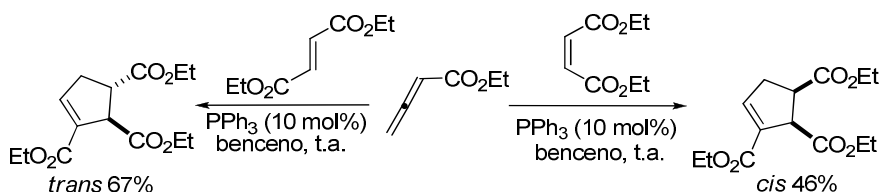
<sup>14</sup> M. Komatsu, I. Suehiro, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Synlett* **1991**, 771.

<sup>15</sup> Y. Horiguchi, I. Suehiro, A. Sasaki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6077.

<sup>16</sup> K. Takasu, S. Nagao, M. Ihara, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2376.

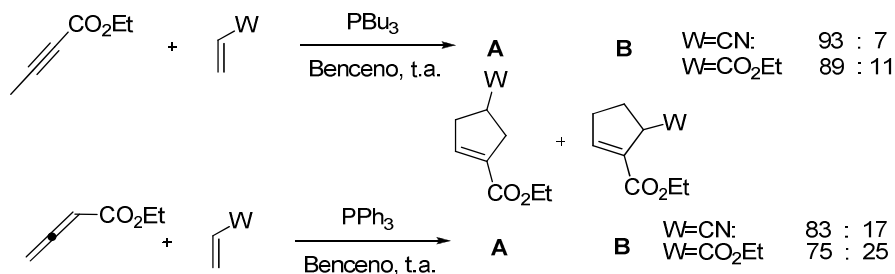
### 1.1. Antecedentes y estado actual

En el primer trabajo descrito se utilizaron como dipolarófilos olefinas deficientes en electrones (maleatos, fumaratos, acrilatos y acrilonitrilo) y como precursor del dipolo 2,3-butadienoato y 2-butinoato de etilo. Del estudio de la reacción con olefinas 1,2-disustituídas se concluyó que la reacción transcurre de forma estereoespecífica, ya que se obtuvieron únicamente los aductos con sustituyentes en *trans* a partir de fumaratos y en *cis* a partir de maleatos (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

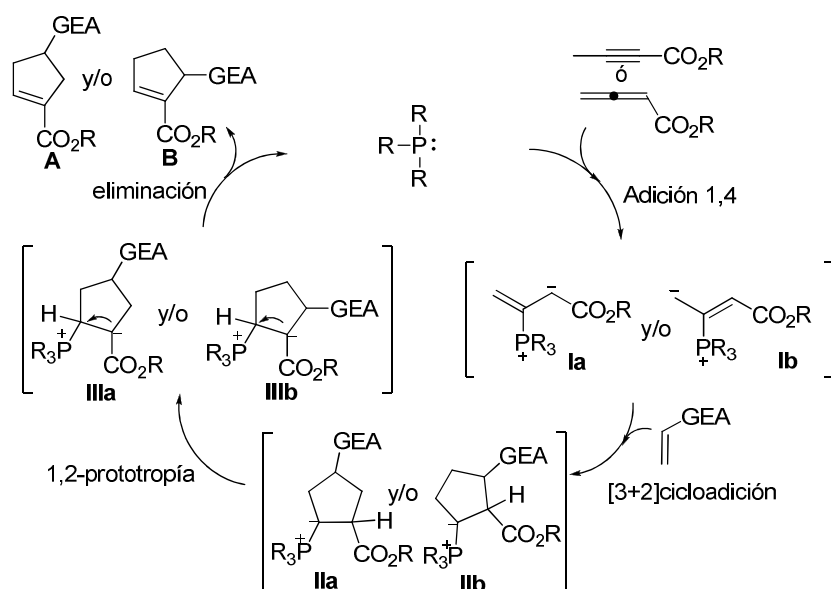
Cuando se emplearon olefinas activadas monosustituídas como dipolarófilos la regioselectividad de la reacción resultó ser muy dependiente tanto del precursor del dipolo como del sustrato empleado, obteniéndose siempre como mayoritario el regioisómero **A** (Esquema 2.6). Los excesos regioisoméricos descritos oscilan entre el 26 y el 86%.



Esquema 2.6

Esto supone la principal limitación de esta reacción en cuanto al dipolarófilo ya que solo resultan reactivas las olefinas doblemente activadas (fumarato, maleato) o terminales (metil vinil cetona, acrilatos, acrilonitrilo), con las que normalmente se obtiene poco control en la regioselectividad

La regioselectividad observada fue justificada en base al mecanismo de la reacción, propuesto por los propios autores. El mecanismo mostrado en el Esquema 2.7 comienza con la adición nucleófila de la fosfina a la posición  $\beta$  del alenoato con formación del 1,3-dipolo (I). El siguiente paso es la cicloadición del dipolo I a la olefina activada por un grupo electrón atrayente para dar lugar a un iluro de fósforo ciclopentánico (II), el cual experimenta una 1,2-prototropía dando el intermedio III, que sufre eliminación de la fosfina y da lugar al los ciclopentenocarboxilatos **A** y/o **B**.



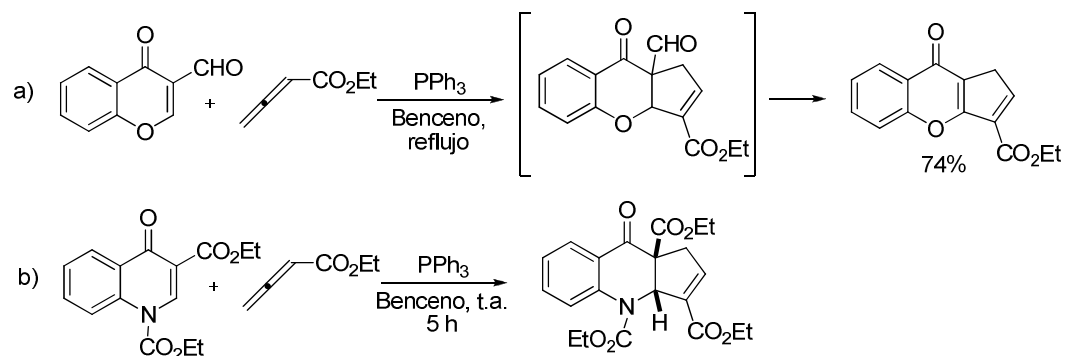
Esquema 2.7

Es de señalar que si bien existe un gran número de ejemplos en que los dobles enlaces dipolarófilos son acíclicos ó exocíclicos, son muy escasas las reacciones descritas con olefinas endocíclicas. Los únicos antecedentes son la síntesis de la geniposida **A** descrito recientemente (se verá a continuación) y las reacciones del butadienoato de etilo catalizadas por  $PPh_3$  con 3-formilcromonas<sup>17</sup> (Esquema 2.8 a). y 1,3-dietoxycarbonil-4-quinolona<sup>18</sup> (Esquema 2.8 b). El aducto esperado con la formilcromona no se pudo aislar, ya que en las condiciones de reacción tiene lugar la eliminación de formaldehído obteniéndose, con buen rendimiento, el producto tricíclico descarboxilado. Con este

<sup>17</sup> K. Kumar, R. Kapoor, A. Kapur, M. P. S. Ishar. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2023

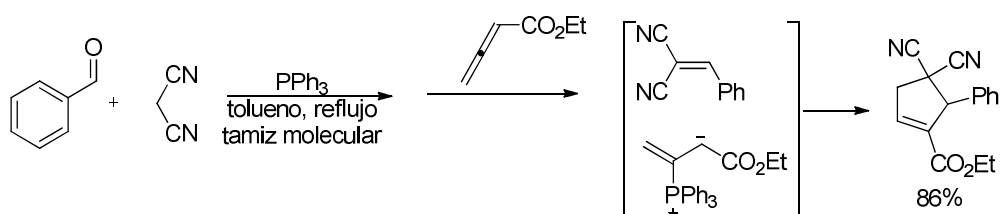
<sup>18</sup> Al-Soud, Y. A.; Al-Masoudi, N. A.; Hass, T.; Beifuß, U. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 55.

tipo de dobles enlaces muy polarizados la regioselectividad de la reacción es completa, posiblemente debido a la doble activación geminal.



Esquema 2.8

Otros ejemplos descritos de doble activación geminal en el dipolarófilo son las cicloadiciones del butadienoato de etilo con bencilidenmalononitrilos, generados *in situ* a partir de aldehídos aromáticos y malononitrilo (Esquema 2.9).<sup>19</sup> Es de señalar que para que se forme el ciclopenteno es necesario calentar primero la mezcla de aldehído, malononitrilo y fosfina y añadir posteriormente el alenoato. Si se calienta la mezcla de todos los reactivos y el catalizador, en lugar de obtener el ciclopenteno se aísla el producto de adición conjugada del malononitrilo al butadienoato, con un 33% de rendimiento.

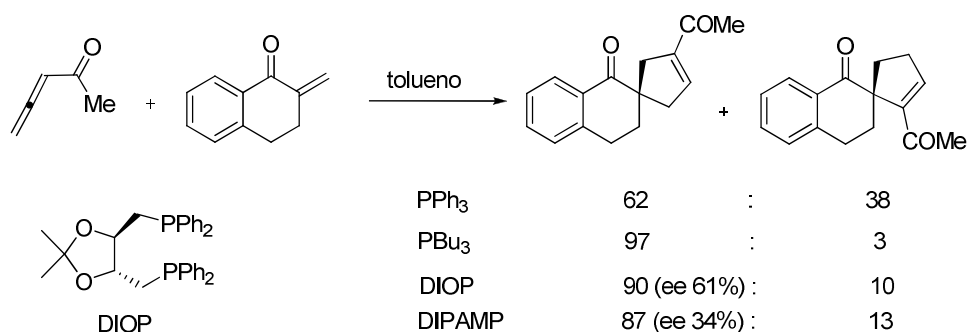


Esquema 2.9

El precursor del dipolo de tres carbonos más utilizado ha sido el 2,3-butadienoato de alquilo siendo los únicos antecedentes existentes con butadienoatos sustituidos en posición 4 que serán los indicados en el Esquema 2.11.

<sup>19</sup> X. Lu, Z. Lu, X. Zhang *Tetrahedron*, **2006**, 62, 457

El alcance de la reacción en cuanto al grupo electrón atrayente en el aleno no se ha limitado a los ésteres (alenoatos), habiéndose descrito reacciones con metil alenil cetona como precursor de dipolo (Esquema 2.10). La regioselectividad (54:46 a 2:98), rendimiento (46-84%) y exceso enantiomérico (30-77) obtenidos dependen del dipolarófilo y de la fosfina. Con la difosfina quiral (DIOP).<sup>20</sup> se logran regioselectividades altas >80:20 y buenos rendimientos de los aductos (46-80%) pero el exceso enantiomérico alcanzado es moderado (61%).



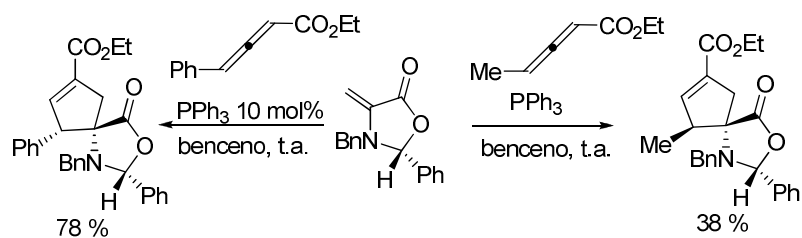
Esquema 2.10

A diferencia de la metil alenil cetona, las alenil aril cetonas en las mismas condiciones dan reacciones de dimerización dando piranos funcionalizados.

La versión asimétrica de la cicloadición de alenoatos ha sido abordada empleando dipolarófilos y dipolos quirales. El grupo de Pyne, ha estudiado las reacciones catalizadas con PPh<sub>3</sub> de alenoatos con sustituyentes en  $\gamma$ <sup>21</sup> y metilen hidantoínas. El rendimiento de los aductos y el curso estereoquímico de las reacciones depende de la naturaleza del sustituyente en posición  $\gamma$  del alenoato cuando este es un grupo fenilo se obtiene el aducto con un 78% de rendimiento que con el grupo metilo se pudo aislar el cicloaducto con tan solo un 38% de rendimiento y además con la configuración opuesta en el estereocentro creado (Esquema 2.11).

<sup>20</sup> D. J. Wallace, R. L. Sidda, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1051-1054. J

<sup>21</sup> A. T. Ung, K. Schafer, K. B. Lindsay, S. G. Pyne, K. Amornraksa, R. Wouters, I. Van der Linden, I. Biesmans, A. S. J. Lesage, B. W. Skelton, A. H. White. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 227.



Esquema 2.11

Los autores racionalizan este hecho en base a la diferencia de estados de transición con ambos alenos. En el caso del fenilsustituido el sustituyente al ser voluminoso (Ph) se dispone preferentemente en *trans* al  $\text{-PPh}_3^+$  mientras que el grupo metilo se dispone en *cis* para minimizar interacciones con el grupo N-bencilo del sustrato (Figura 2.2).

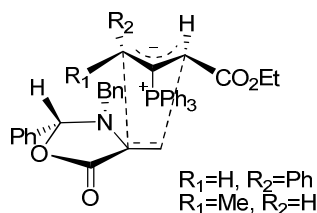
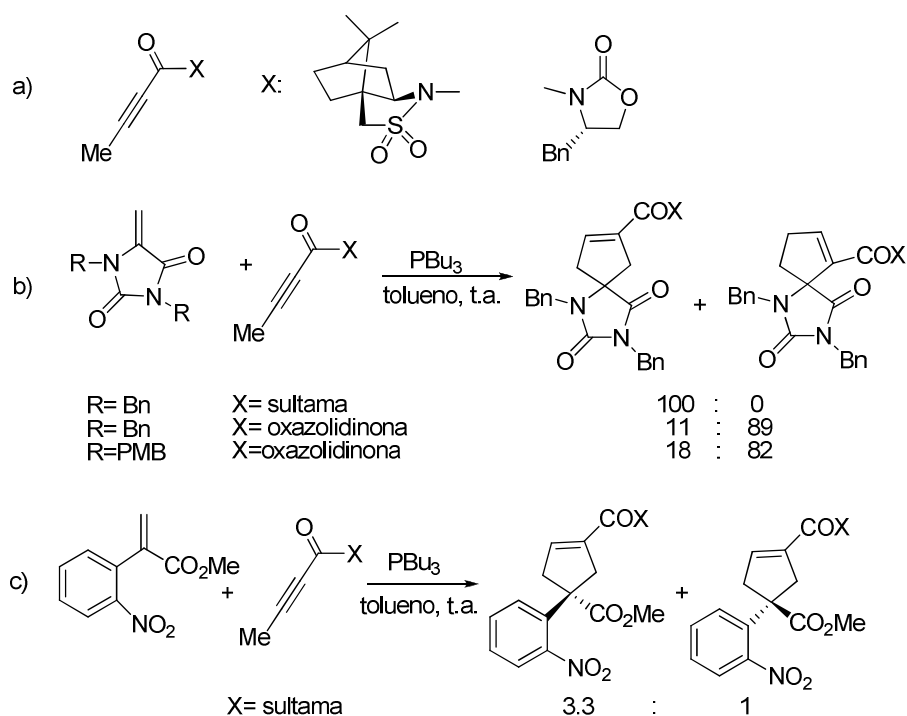


Figura 2.2

El mismo grupo de investigación ha empleado precursores del dipolo portadores de auxiliares quirales, como la amidas del ácido 2-butinoico y la sultama de Oppolzer<sup>22,23</sup> o la 2-oxazolidinona indicadas en el apartado a) del Esquema 2.12, obteniéndose diferentes resultados de regioselectividad en función de los sustituyentes del alquino e hidantoína empleados.

<sup>22</sup>S. R. Yong.; M. C. Williams, S. G. Pyne, A. T. Ung, B. W. Skelton, A. H. White, P. Turner. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8120.

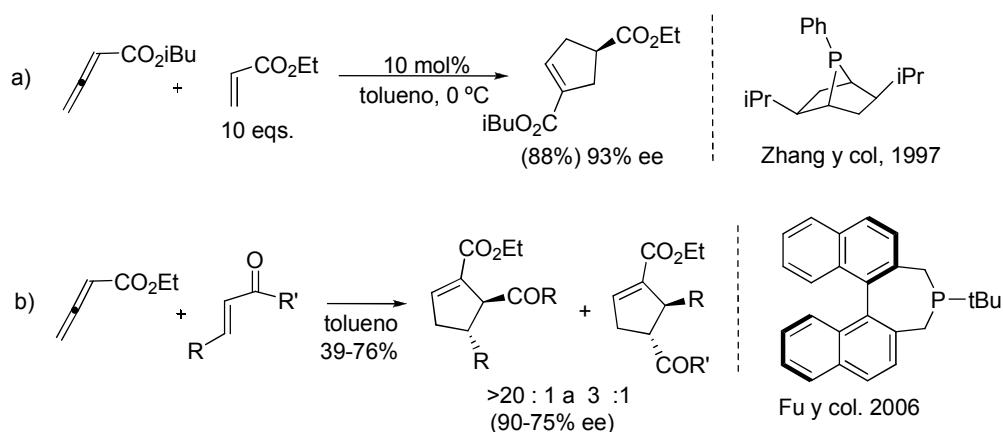
<sup>23</sup>T. Q. Pham, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6369.



Esquema 2.12

La versión organocatalítica asimétrica de la cicloadición de alenoatos a alquenos ha sido estudiada por varios grupos de investigación utilizando fosfinas quirales. El primer ejemplo en la bibliografía fue descrito por Zhang y colaboradores<sup>24</sup> tan solo dos años más tarde del descubrimiento de la reacción. Los autores describen las reacciones de butadienoatos, con acrilatos, fumarato y maleato empleando como catalizador distintas fosfinas quirales. La regioselectividad descrita con acrilatos oscila entre 72:28 y 100:0, y el *ee* entre el 6 y el 93%. La fosfina estructuralmente rígida 7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano dio lugar a las mejores enantioselectividades. El ejemplo más destacado fue obtenido empleando el alenoato de isobutilo con acrilato de etilo (Esquema 2.13 a) obteniendo un único cicloaducto con buen rendimiento y 93% de exceso enantiomérico (*ee*). Sin embargo, con el fumarato y el maleato el *ee* alcanzado solo fue 36 y 79%, respectivamente.

<sup>24</sup>G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836.



Esquema 2.13

Desde el trabajo pionero de Zhang<sup>24</sup> hasta el año 2006, en que el grupo de Fu<sup>25</sup> describió la cicloadición de alenoatos a enonas, catalizadas por fosfinas quirales, no aparecieron más ejemplos de la versión organocatalítica. La cicloadición de alenoatos a una variedad de enonas catalizadas por la fosfepina quiral (indicada en el Esquema 2.13 b) y distintas mono- y bisfosfinas comerciales. Con la fosfina representada se obtienen los correspondientes 2-acilciclopentenocarboxilatos con regioselectividades de 20:1 a 3:1, excesos enantioméricos buenos (75-90%) y rendimientos variables (50-75%) en función del sustrato empleado. Es de señalar que en este caso, según los autores el primero que se realiza con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado sustituido en posición  $\beta$ , se obtiene preferentemente la regioquímica opuesta a la descrita cuando no existe sustituyente en  $\beta$ , pero los autores no dan explicación a este hecho.

En los últimos años se ha insistido en la búsqueda de catalizadores que aumenten tanto la regioselectividad de la reacción, como el rendimiento y el exceso enantiomérico del aducto, de las cicloadiciones [3+2] de alenos catalizada por fosfinas tanto a dobles enlaces  $C=C$ <sup>26,27,28,29,30</sup> (Esquema 2.14) como a iminas<sup>31</sup>, así como estudios

<sup>25</sup> J. E. Wilson, G. C. Fu. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1426

<sup>26</sup> a) M. Sampath, T. P. Loh, *Chem. Commun.*, **2009**, 1568-1570. b) M. Sampath, T. P. Loh, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 739. c) X. Y. Guan, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5024

<sup>27</sup> B. J. Cowen, S. J. Miller. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10988

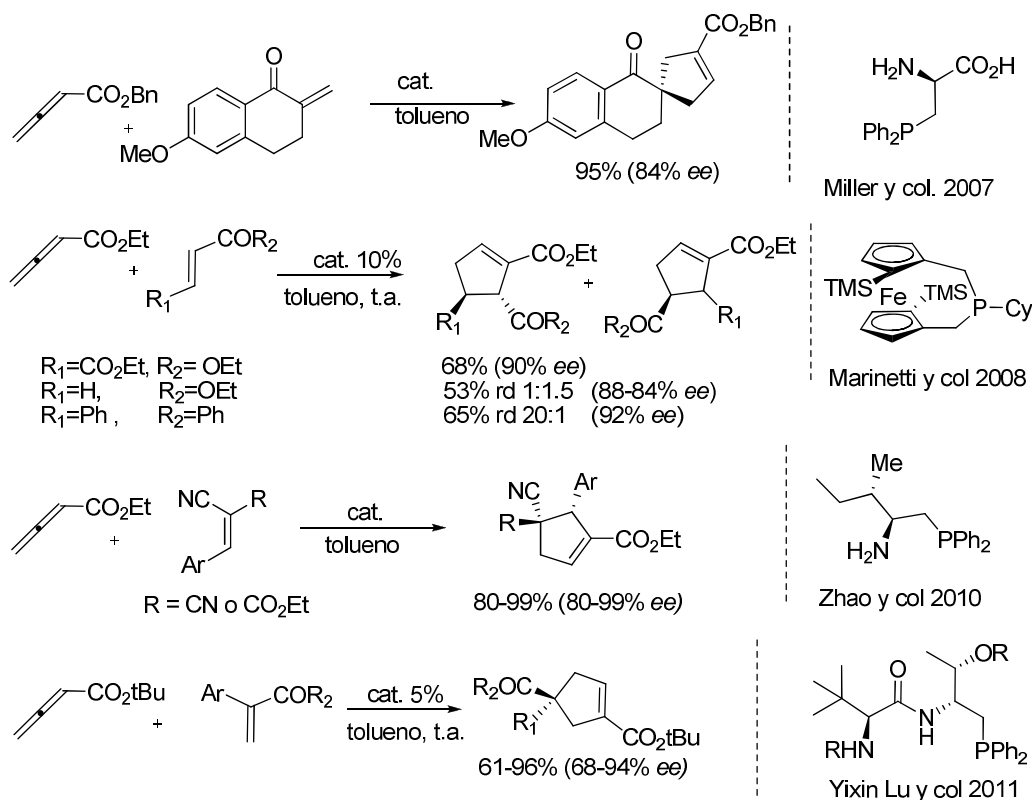
<sup>28</sup> A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Bregeot, P. Retailleau, A. Marinetti, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14030.

<sup>29</sup> H. Xiao, Z. Chai, C. W. Zheng, Y. Q. Yang, W. Liu, J. K. Zhang, G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4467.

<sup>30</sup> X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1726.



computacionales<sup>32</sup> y revisiones.<sup>33</sup> En el Esquema 2.14 se indican los nuevos catalizadores descritos para la reacción de Lu y los mejores resultados obtenidos



Esquema 2.14

Las enantioselectividades descritas por Marinetti y colaboradores con el 2-fosfa[3]ferrocenofano indicado en el Esquema 2.14 son buenas en todos los casos, pero estos catalizadores no resuelven el problema de regioselectividad del acrilato<sup>28</sup>. La tendencia de los catalizadores de tipo 1,2-aminofosfinas, iniciada por Miller y colaboradores en 2007 ha sido la más extendida en los últimos años, habiéndose utilizado estos catalizadores en reacciones de butadienoatos con enonas exocíclicas (Miller y col.),<sup>27</sup> con olefinas gem diactivadas (Zhao y col.)<sup>29</sup> y con acrilatos

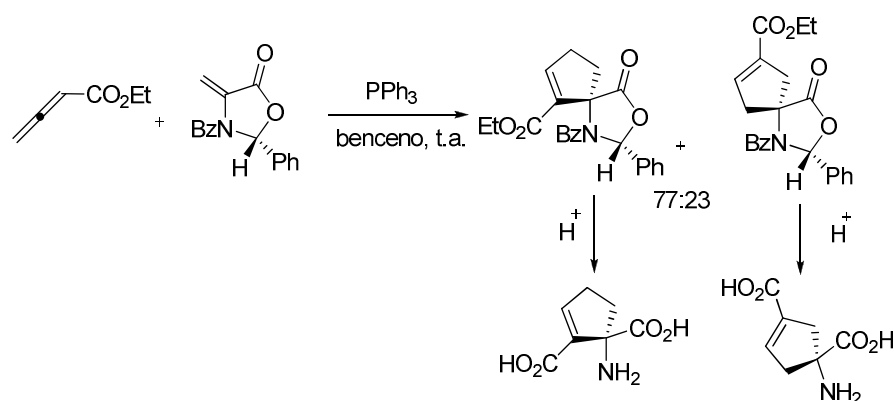
<sup>31</sup> a) X. F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6276. b) N. Fleury-Bregeot, L. Jean, P. Retailleau, A. Marinetti, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11920. c) Y. Q. Fang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5660. d) N. Pinto, N. Fleury-Bregeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 146

<sup>32</sup> a) T. Dudding, O. Kwon, E. Mercier, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3643. b) Y. Liang, S. Liu, Z. X. Yu, *Synlett*, **2009**, 6, 905. c) Y. Liang, S. Liu, Y. Xia, Y. Li, Z. X. Yu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 4361.

<sup>33</sup> B. J. Cowen, S. J. Miller, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 3102.

metasustituidos (Yixin Lu y col.).<sup>30</sup> Los resultados de enantioselectividad suelen ser buenos y, como es de esperar para estos sustratos, la regioselectividad es completa.

La reacción de cicloadición de alenoatos catalizada por fosfinas ha sido utilizada con éxito en síntesis orgánica. Ejemplos son la preparación de ciclopentenil análogos de L-glutamato,<sup>34</sup> con propiedades terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas, llevada a cabo por Pyne y colaboradores. Como componente de dos carbonos se utilizó la (3*R*)-3-fenil-4-metilidenoxazolidin-5-ona que por reacción con el 2,3-butadienoato de etilo conduce, con completa selectividad facial, a una mezcla (77:23) de regioisómeros (Esquema 2.15). Por hidrólisis de la oxazolidinona de los cicloaductos se obtienen análogos del L-glutamato conformacionalmente restringidos (rígidos).



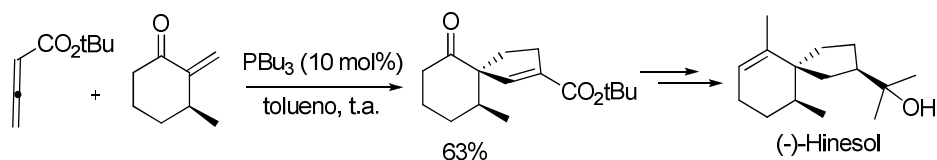
Esquema 2.15

Años más tarde el propio Lu y colaboradores aplicaron la metodología de la reacción de cicloadición de alenoatos catalizada por fosfinas con olefinas exocíclicas<sup>35</sup> en la síntesis total del (-)-Hinesol (Esquema 2.16).<sup>36</sup> Como etapa clave de la síntesis utilizaron la reacción de cicloadición del alenoato de terbutilo con la (3*S*)-3-metil-2-metilenciclohexenona catalizada por  $\text{PBU}_3$ , obteniendo el compuesto espirocíclico con un rendimiento del 63%, total regioselectividad y una excelente selectividad facial (*rd* 94:6).

<sup>34</sup> a) S. G. Pyne, K. Schafer, B. W. Skelton, A. H. White. *Chem. Commun.* **1997**, 2267. b) A. T. Ung, K. Schafer, K. B. Lindsay, S. G. Pyne, K. Amornraksa, R. Wouters, I. Van der Linden, I. Biesmans, A. S. J. Lesage, B. W. Skelton, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 227

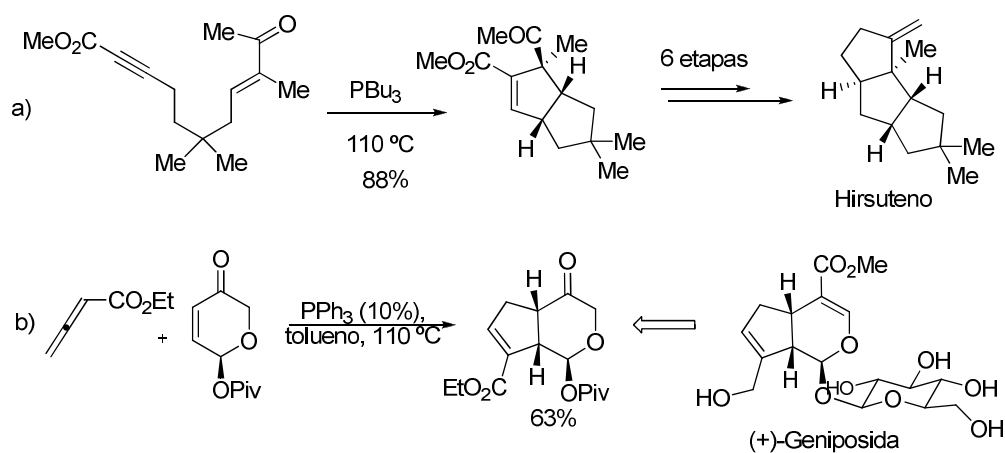
<sup>35</sup> Y. Du, X. Lu, Y. Yu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8901.

<sup>36</sup> Y. Du, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6463.



Esquema 2.16

La síntesis del Hirsuteno descrita en el año 2003 por Krische y colaboradores (Esquema 2.17 a),<sup>37</sup> a partir del compuesto acíclico que presenta en un extremo un éster  $\alpha,\beta$ -acetilénico y en el otro una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, es un ejemplo de aplicación de la reacción de Lu intramolecular para la preparación de anillos ciclopentánicos condensados que constituye la primera cicloadición intramolecular de un alquino a un alqueno catalizada por fosfina.



Esquema 2.17

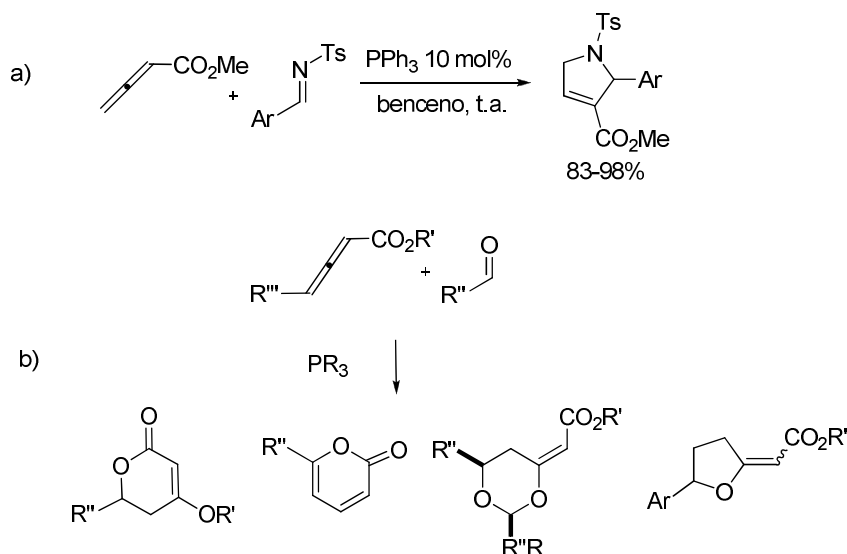
En un trabajo posterior a la publicación de nuestros resultados en la reacción de Lu, ha sido descrita la síntesis total de la Geniposida ópticamente pura, utilizando como paso clave la reacción de cicloadición de un alenoato sobre una enona cíclica portadora de un carbono quiral, en posición alílica y de tipo acetálico (Esquema 2.17 b)<sup>38</sup>.

La cicloadición de alenoatos inducida por fosfina, no se limita a olefinas deficientes en electrones, habiéndose descrito la cicloadición de alenoatos al

<sup>37</sup> J. C. Wang, M. J. Krische. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5855

<sup>38</sup> R. A. Jones, M. J. Krische *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1849

[60]fullereno<sup>39</sup> habitualmente considerado como alquenos ricos en electrones. Además el grupo de Lu en 1997 amplió el alcance de esta metodología mediante el empleo de tosyliminas,<sup>40</sup> aromáticas y heteroaromáticas, como dipolarófilos, lo que permitió obtener pirrolinas (Esquema 2.18 a). Los grupos de investigación de Marinetti<sup>31b</sup> y Jacobsen<sup>31c</sup> han estudiados estas reacciones utilizando fosfinas quirales. La pirrolinas se obtienen por este método con buenos rendimientos y total regioselectividad, a diferencia de lo que sucede en las reacciones intermoleculares con alquenos mono o 1,2-disustituídos.



Esquema 2.18

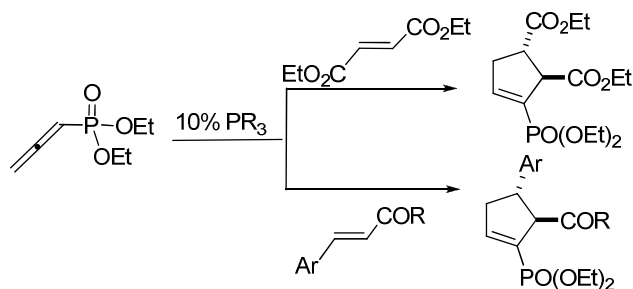
La reacción de aldehídos con el dipolo que se genera por adición de la fosfina a alenoatos ha sido estudiada entre otros por los grupos de Kwon y de He.<sup>41</sup> En ningún caso se obtiene el dihidrofurano esperado de acuerdo con el mecanismo de la reacción, pero los autores alcanzan una diversidad de piranos y furanos muy dependiente de los sustratos empleados (sustitución en aleno y aldehído), de los catalizadores (fosfinas alifáticas o aromáticas) y de las condiciones de reacción. (Esquema 2.18 b)

<sup>39</sup> a) B. F. O'Donovan, P. B. Hitchcock, M. F. Meidine, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *Chem. Commun.* **1997**, 1, 81. L. H. Shu, W. Q. Sun, D. W. Zhang, S. H. Wu, H. M. Wu, J. F. Xu, X. F. Lao, *Chem. Commun.* **1997**, 1, 79.

<sup>40</sup> Z. Xu, X. Lu *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3461. Ver también: b) Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5031 y c) X. Zhenrong, X. Lu, *Tetrahedron* **1999**, 40, 549

<sup>41</sup> a) G. S. Creech, O. Kwon, *Org. Lett.* **2008**, 10, 429. b) S. Xu, L. Zhou, R. Ma, H. Song, Z. He, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8698. y referencias allí citadas.

En nuestro conocimiento, los únicos alenos que se han utilizado en las anulaciones a alquenos catalizadas por fosfinas son los alenoatos, alenonas.<sup>20,26a</sup> Durante la realización de esta Tesis, Marinetti y colaboradores describieron las reacciones de cicloadición de alenilfosfatos<sup>42</sup> con olefinas (Esquema 2.19) e iminas. Los alenilfosfatos presentan una reactividad menor que los alenoatos, no reaccionan con fumarato de dimetilo en presencia de trifenilfosfina y solo dan lugar a los aductos esperados empleando triisobutilfosfina y enonas como dipolarófilo dando lugar a los ciclopentenilfosfonatos con rendimientos de bajos a moderados (25 al 50%).



Esquema 2.19

Los sulfonilalenos son fácilmente accesibles y que se han utilizado con éxito como dienófilos<sup>43</sup> y dipolarófilos,<sup>44</sup> así como en reacciones de Pauson-Kahnd.<sup>45</sup> Por ello, teniendo en cuenta la versatilidad de las ciclopentenil sulfonas resultantes de la reacción de sulfonilalenos con alquenos catalizadas por fosfinas nos resultó sorprendente, que al comenzar nuestro trabajo, no existieran antecedentes de este tipo de reacciones. Sin embargo, después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva encontramos que los sulfonil alenos habían sido utilizados para obtener ciclopentenil sulfonas por Padwa y colaboradores<sup>46a</sup> en 1988, describen las reacciones del fenilsulfonilaleno con acrilonitrilo o metil vinil cetona, promovidas por especies iónicas (KCN, NO<sub>2</sub>Na o PhSO<sub>2</sub>Na) en disolventes polares (THF). La propuesta mecanística sugerida por los autores (Esquema 2.20) comienza por la adición del nucleófilo al aleno para dar lugar a un nucleófilo

<sup>42</sup> A. Panossian, N. Fleury-Bregeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3826

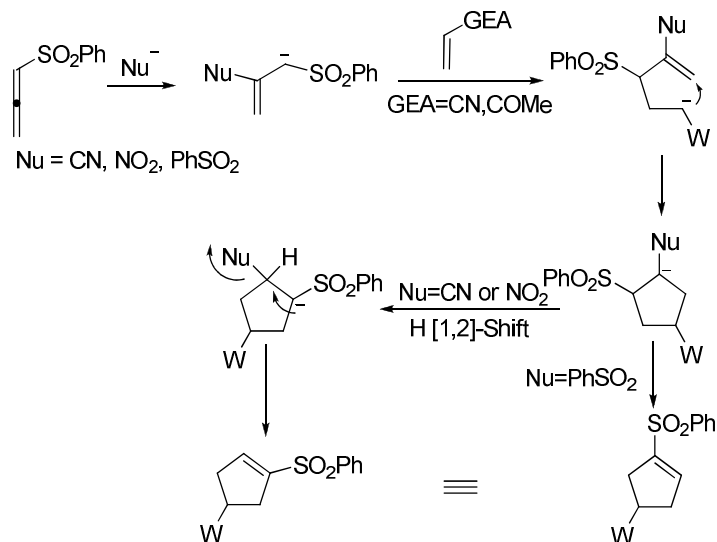
<sup>43</sup> K. Hayakawa, H. Nishiyama, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 512.

<sup>44</sup> A. Padwa, M. A. Filipkowski, D. N. Kline, S. S. Murphree, M. Meske, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2061, y referencias allí citadas.

<sup>45</sup> a) F. Inagaki, T. Kawamura, C. Mukai, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5154, b) F. Inagaki, C. Mukai, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1217.

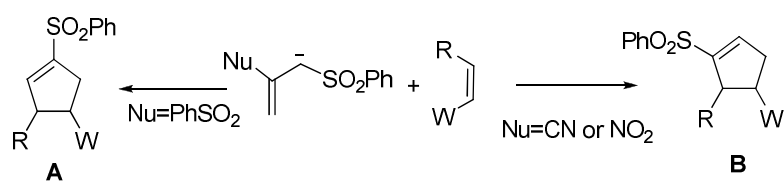
<sup>46</sup> a) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1617; b) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6386 c) A. Padwa, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3256.

carbonado, que se adiciona al alqueno deficiente en electrones seguida de ciclación (por adición conjugada intramolecular) conduce a un anión ciclopentilo. Este anión por eliminación del bencenosulfonato o la prototropía 1,2 seguida de la eliminación del cianuro o nitrito, utilizado como promotor, da lugar a la ciclopentenil sulfona.



Esquema 2.20

Los mecanismos propuestos por Padwa, cuando utiliza como promotores el nitrito sódico o el cianuro sódico (Esquema 2.20), y por Lu (Esquema 2.7) son análogos, radicando en la naturaleza aniónica ó dipolar de las especies reactivas. El mecanismo del Esquema 2.20, sugiere que cuando se utilice un alqueno 1,2-disustituido no simétrico se obtendrá distinto compuesto según el promotor utilizado (Esquema 2.21) si bien este extremo nunca fue confirmado por los autores.

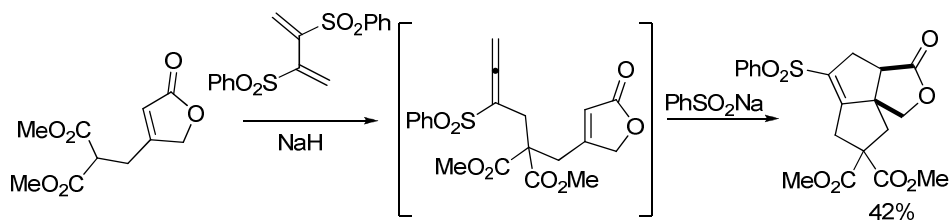


Esquema 2.21

Por lo tanto, estas reacciones deben ser consideradas como las primeras reacciones de alenos y alquenos deficientes en electrones catalizadas por nucleófilos,

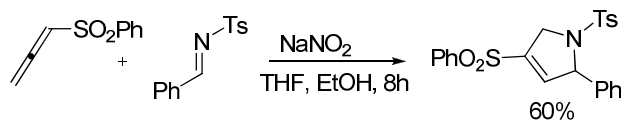
dando lugar a ciclopentenos. Sin embargo, las condiciones empleadas por Padwa con los sulfonilalenos son muy diferentes a las empleadas por Lu para los alenoatos.

El grupo de Padwa aplicó la reacción de alenilsulfonas con alquenos en presencia de fenilsulfinato de litio, en un proceso intramolecular, utilizando como sustrato una butenolida convenientemente sustituida con un fragmento de alenil sulfona, generada *in situ* (Esquema 2.22). El compuesto tricíclico se aísla con un 42% de rendimiento<sup>46c</sup> a partir de la furanona y el disulfonildieno.



Esquema 2.22

Durante la fase de realización de esta tesis, se ha descrito la primera cicloadición de un sulfonilaleno a una N-tosil aldimina utilizando, entre otros, nitrito sódico como promotor (Esquema 2.23).<sup>47</sup>



Esquema 2.23

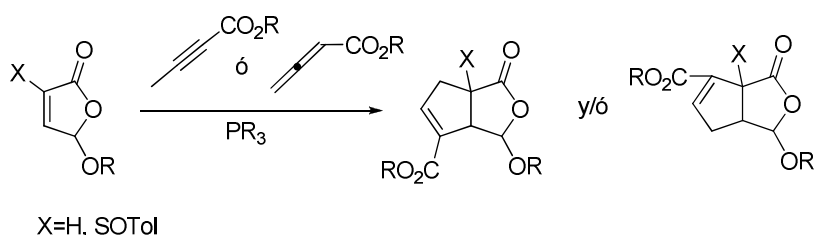
<sup>47</sup> E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H-U. Reissig, A. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778.

## 1.2. Objetivos

Nuestro grupo de investigación ha puesto de manifiesto que el carácter endocíclico de los dobles enlaces dipolarofílicos mejora significativamente tanto la reactividad como la regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares.<sup>48</sup> Además la incorporación del grupo sulfinilo en C-3 refuerza esta tendencia y mejora notablemente la selectividad *endo*.

Sobre la base de los antecedentes y dado que los dobles enlaces endocíclicos no habían sido nunca considerados como dipolarófilos en la reacción de Lu, en el momento de iniciar esta Tesis Doctoral nos planteamos estudiar el comportamiento de la 3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas. Esto nos llevó a plantearnos los siguientes objetivos:

-Determinar si las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas, con un solo grupo electrón atrayente y un doble enlace no terminal, son sustratos adecuados en la reacción de Lu, y esclarecer el efecto que produce la incorporación de un grupo sulfinilo al esqueleto de estos compuestos. Para ello se llevara a cabo el estudio de las reacciones de la 5-metoxifuran-2(5*H*)-ona racémica (**2**) y las 3-*p*-tolilsulfinilfuranonas epímeras en C-5 (**1**) con alenoatos. En el Esquema 2.24 se indican los posibles cicloaductos de la reacción.



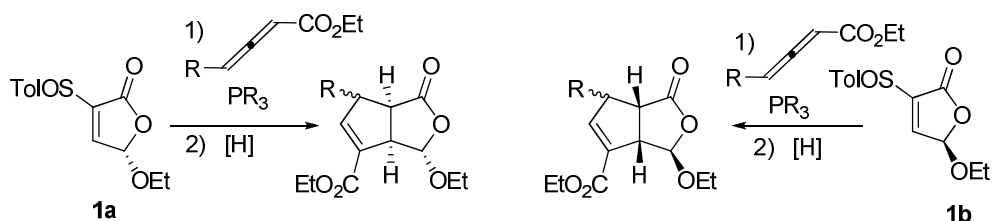
Esquema 2.24

<sup>48</sup> Para diazocompuestos ver: a) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522-6534; b) J. L. García Ruano, M. T. Peromingo, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942-8947; c) J. L. García Ruano, F. Bercial, G. González, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1993-2002; d) J. L. García Ruano, S. Alonso, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173-3176. Para óxidos de nitrilo ver: e) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14491-14500. Para nitronas ver: f) J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825-8834; g) J. L. García Ruano, J. I. Andrés, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653-4656. Para iluros de azometino ver: h) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013-10019; i) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981-987; j) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484-8490.



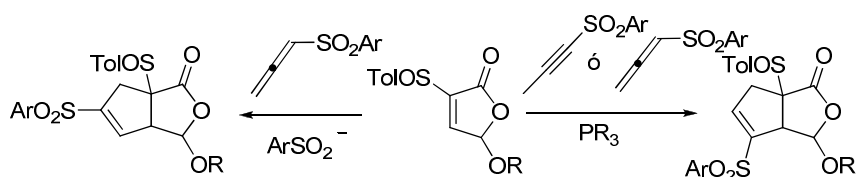
En caso de que efecto del grupo sulfinilo fuera beneficioso, se estudiará la reacción con otros vinil sulfóxidos tanto cíclicos como acíclicos, para determinar si la incorporación de dicho grupo puede ampliar el alcance de la reacción.

1)-Estudiar la desulfinilación de los cicloaductos obtenidos a partir de las sulfinilfuranonas, así como otras reacciones sobre los productos resultantes, con el fin de establecer el alcance sintético de estas reacciones (Esquema 2.25).



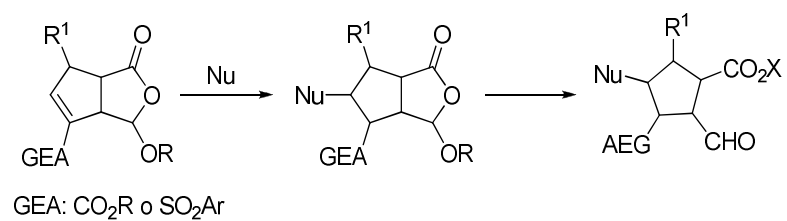
Esquema 2.25

2)-Estudiar el comportamiento de alenos y alquinos portadores de grupos sulfinilo en sus reacciones con distintos vinil sulfóxidos funcionalizados en las condiciones de reacción de Lu (trifenilfosfina y benceno o tolueno), y en las descritas por Padwa (fenilsulfonato, THF) (Esquema 2.26).



Esquema 2.26

3)-Determinar si los cicloaductos obtenidos son útiles como intermedios en síntesis asimétrica de derivados del ácido ciclopentanocarboxílico tetra o pentasustituídos. Para ello se estudiará la reacción de desulfinilación de los aductos y una serie de transformaciones (reacciones de Michael y/o cicloadiciones) antes de proceder a la apertura del anillo lactónico (Esquema 2.27).



Esquema 2.27

## 2. Síntesis de materiales de partida

### 2.1. Síntesis de dipolarófilos

En la Figura 2.3 se indica la naturaleza de los dipolarófilos utilizados. A continuación se detalla su preparación.

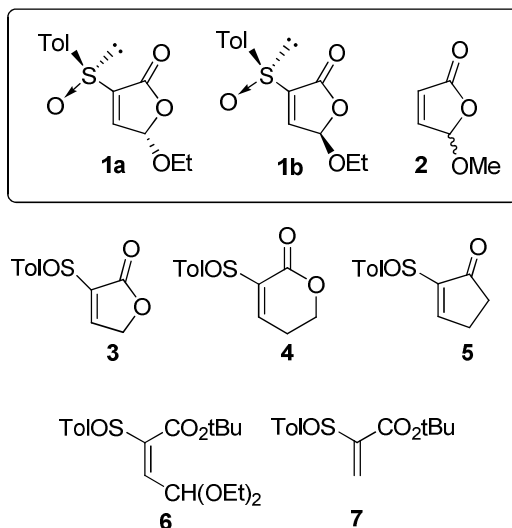


Figura 2.3

#### 2.1.1. Síntesis de 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas (1a y 1b) y (*E*)-(*S<sub>S</sub>*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo (6)

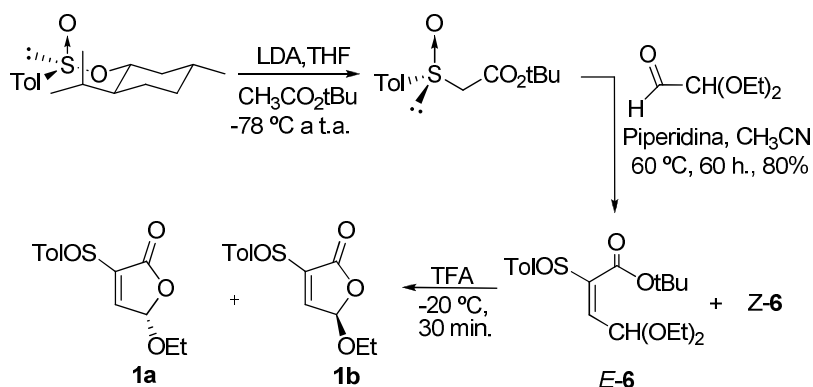
Los vinil sulfóxidos enantioméricamente puros **6**, **1a** y **1b** se prepararon por el método descrito por nuestro grupo de investigación<sup>49</sup> siguiendo las secuencias de reacciones indicadas en el Esquema 2.28. La preparación del sulfinilacetato de *t*-butilo enantioméricamente puro se llevó a cabo por reacción del enolato de litio del acetato de *t*-butilo con (*S<sub>S</sub>*)-(-)-*p*-toluenosulfinato de mentilo.<sup>50</sup> La condensación de Knoevenagel del sulfinilacetato con el 2,2-dietoxietanal<sup>51</sup> conduce, con un rendimiento del 80%, a una mezcla 20:1 de los isómeros *E* y *Z* del (*S<sub>S</sub>*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-

<sup>49</sup> J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 177.

<sup>50</sup> G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis*, **1987**, 173.

<sup>51</sup> F. H. Sangsari, F. Chastrette, M. Chastrette, *Synthetic Commun.*, **1988**, 18, 1343.

butilo (**6**). El isómero mayoritario *E*-(**6**) se puede obtener puro por recristalización de la mezcla en hexano.

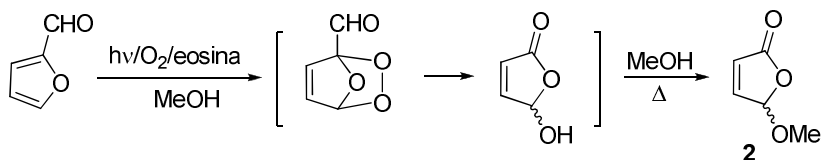


Esquema 2.28

La preparación de las sulfonilfuranonas **1a** y **1b** se llevó a cabo por tratamiento de **6** con ácido trifluoroacético a  $-22^\circ\text{C}$ , obteniéndose una mezcla 1:1 de las dos furanonas epímeras en C-5 (Esquema 2.28), que puede separarse por cromatografía en columna. Los rendimientos así conseguidos de **1a** y **1b** son solo moderados por este procedimiento debido a la hidrólisis parcial de las furanonas en la gel de sílice. Por otra parte ninguna de las sulfonilfuranonas se obtiene diastereoisoméricamente pura debido a la epimerización parcial en C-5 que sufren en la columna cromatográfica. Más satisfactorio fue el método basado en la cristalización en acetona/hexano del crudo de reacción obtenido a partir de *E*-**6**. Se puede obtener así una proporción de **1a** diastereoméricamente pura mientras la furanona **1b** se puede obtener con un *ed* del 90-92% por cromatografía de la mezcla de furanonas, enriquecida en **1b**, que resulta después de la cristalización.

### 2.1.2. Síntesis de la 5-metoxifuran-2(5H)-ona (2)

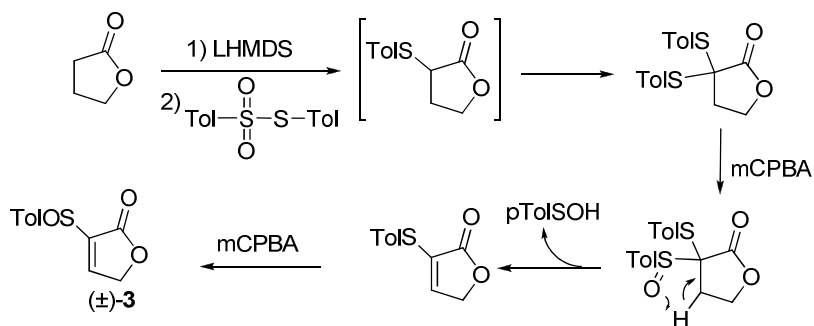
La síntesis de la 5-metoxifuran-2(5H)-ona (**2**) se ha llevado a cabo por fotooxigenación sensibilizada del furfural en metanol, siguiendo el procedimiento descrito por Schenck<sup>52</sup> e indicado en el Esquema 2.29.



Esquema 2.29

### 2.1.3. Síntesis de la (±)-3-p-tolilsulfinilfuran-2(5H)-ona (3)

La sulfinilfuranona racémica **3** se ha preparado a partir de la  $\gamma$ -butirolactona comercial y el toilitiosulfonato de S-tolilo según la secuencia de reacciones que se indica en el Esquema 2.30.<sup>53</sup> La formación del tioacetal se produce como consecuencia de una doble tioarilación de la posición  $\alpha$  a la lactona, producida por la mayor acidez de la especie monosilfenilada intermedia. La oxidación controlada del tioacetal con m-CPBA y posterior eliminación de ácido sulfénico se obtiene el tioéter enólico, el cual por oxidación controlada da lugar al sulfóxido racémico **3**.



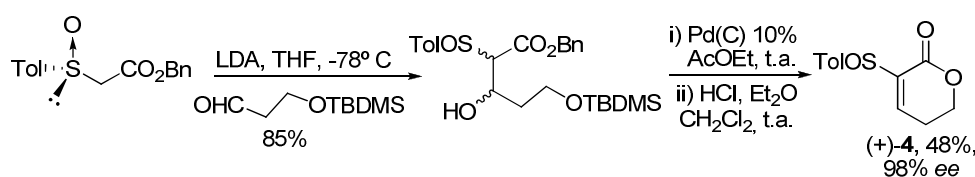
Esquema 2.30

<sup>52</sup> G. O. Schenck, *Liebigs Ann.* **1953**, 584, 156.

<sup>53</sup> G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2919.

#### 2.1.4. Síntesis de la (±)-3-p-tolilsulfinilpiran-2(5,6H)-ona (4)<sup>54</sup>

La preparación de este dipolarófilo se llevó a cabo por el método descrito en nuestro grupo de investigación.<sup>54</sup> consistente en la adición del anión del p-toluensulfinilacetato, generado con LDA, al 3-hidroxiopropanal convenientemente protegido como silileter. Se obtiene, con buen rendimiento, una mezcla de los cuatro diastereoisómeros posibles cuando la mezcla se somete a condiciones de hidrogenolisis (Pd/C) para obtener el ácido carboxílico y, posteriormente, se trata con cloruro de hidrógeno en éter produce la secuencia de desililación-ciclación-deshidratación (Esquema 2.31) que conduce a la sulfinilpiranona (4) con un 48% de rendimiento sin observarse erosión en la pureza óptica.



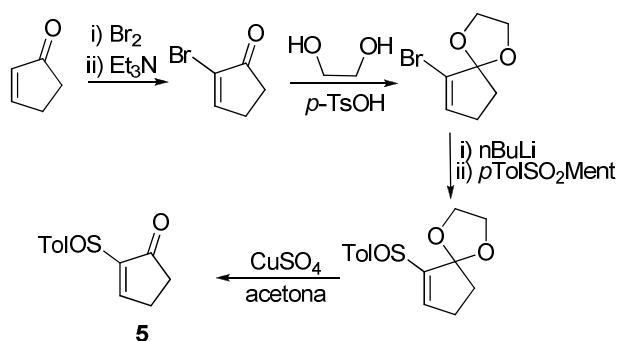
Esquema 2.31

#### 2.1.5. Síntesis de la 2-p-tolilsulfinilciclopent-2-en-1-ona (5).

La síntesis de la sulfinilciclopentenona **4** se llevó a cabo por el método descrito por Posner<sup>55</sup> a partir de la 2-ciclopentenona según se indica en el Esquema 2.32. Primero se prepara la 2-bromociclopentenona por bromación del doble enlace y posterior eliminación de HBr en posición 3 con base. A continuación se protege la cetona como 1,3-dioxolano que se somete a intercambio bromo-litio antes de reaccionar con el sulfinato de mentilo para formar el sulfinilcetal. Su desprotección con sulfato de cobre en acetona conduce a la sulfinilciclopentenona **5**.

<sup>54</sup> D. C. Cruz, A. H. Linares, F. Yuste, M. R. Martín, J. L. G. Ruano, *Synthesis*, **2009**, 7, 1095.

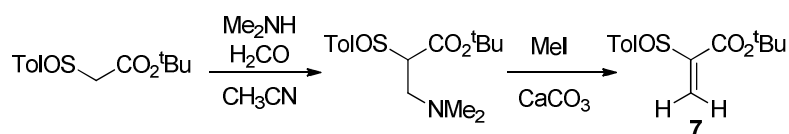
<sup>55</sup> M. Hulce, J. P. Mallamo, L. L. Frye, T. P. Kogan, G. H. Posner, *Organic Syntheses*, **1986**, 64, 196.



Esquema 2.32

### 2.1.6. Síntesis del tert-butil 2-(*p*-tolilsulfinil)acrilato (**7**)<sup>56</sup>

La síntesis de este vinilsulfóxido gem-disustituido se llevó a cabo por reacción de Mannich del sulfinilacetato de *t*-butilo con formaldehído y posterior eliminación de la amina previa formación de la sal de amonio (Esquema 2.33)<sup>57</sup> no siendo necesaria la purificación del compuesto intermedio.



Esquema 2.33

<sup>56</sup> J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1623.

<sup>57</sup> J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 981.

## 2.2. Síntesis de alenos precursores de dipolos

Excepto el 2,3-butadienoato de etilo (**8**) comercialmente disponible (Aldrich), los alenos utilizados en esta tesis doctoral (Figura 2.4) fueron sintetizados siguiendo métodos descritos en la bibliografía, variando en algunos casos reactivos y condiciones.

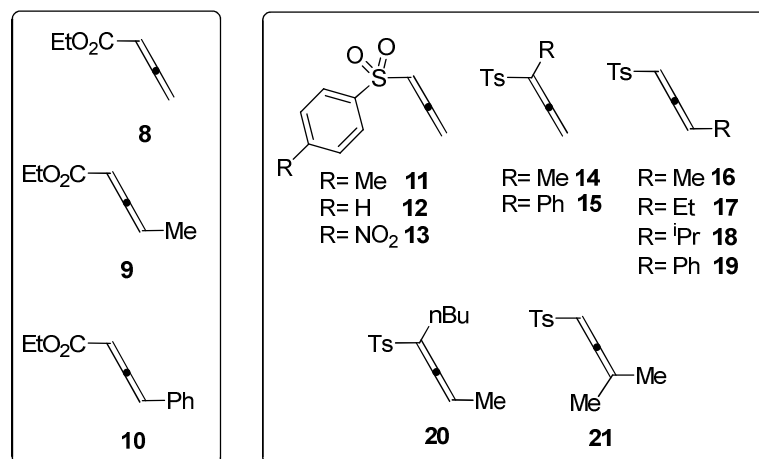


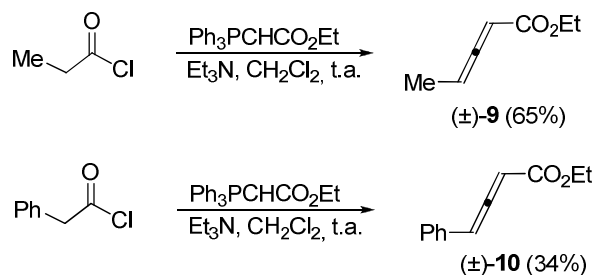
Figura 2.4

### 2.2.1. Síntesis del 2,3-pentadienoato de etilo (**9**)<sup>58</sup> y 4-fenil-2,3-butadienoato de etilo (**10**).<sup>58</sup>

El 2,3-pentadienoato de etilo y el 4-fenil-2,3-butadienoato de etilo fueron preparados según el método descrito en la bibliografía,<sup>58</sup> que consiste en la reacción de Wittig entre el 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo y las cetenas generadas in situ a partir de los cloruros de propionilo y 2-fenilacetilo respectivamente, en presencia de dos equivalentes de trietilamina (Esquema 2.34).

<sup>58</sup> R. W. Lang, H. J. Hansen. *Organic Synthesis* **1984**, 62, 202.



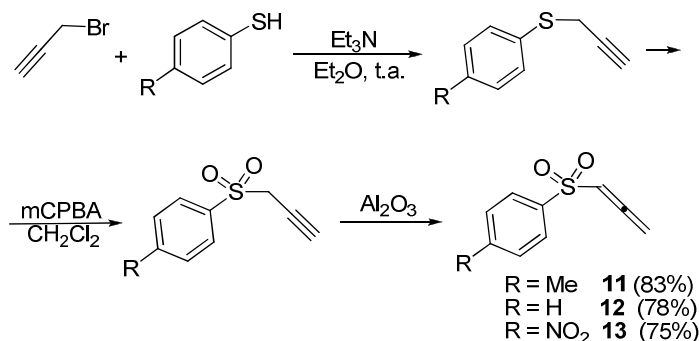


Esquema 2.34

El pentadienoato de etilo (**9**) se obtiene puro por destilación a presión reducida con un 65% de rendimiento y se puede almacenar en nevera durante meses sin que se descomponga. El fenil butadienoato de etilo (**10**)<sup>58</sup> se purifica por percolado en gel de sílice y se obtiene con bajo rendimiento (34%).<sup>59</sup>

### 2.2.2. Síntesis de 1-arilsulfonil propadienos (**11**<sup>60</sup>, **12**<sup>61</sup> y **13**<sup>62</sup>).

La síntesis de los sulfonilalenos se llevó a cabo por diferentes rutas sintéticas en función del tipo de sustitución. Los arilsulfonilalenos **11-13** se prepararon a partir del bromuro de propargilo y los correspondientes tiofenoles mediante la ruta indicada en el Esquema 2.35.



Esquema 2.35

<sup>59</sup> en el método descrito en la bibliografía se aísla con un 23% por cromatografía en columna.

<sup>60</sup> W. Truce, L. D. Markley, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3275. ó S. T. McDowell, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Section B: Physical Organic*, **1967**, 4, 351

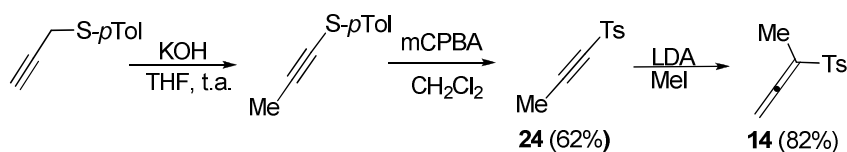
<sup>61</sup> C. J. M Stirling, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1, 5856

<sup>62</sup> V. N. Mikhailova, A. D. Bulat, V. P. Yurevich, L. A. Ezhova, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1988**, 24, 1948.

Los tioéteres obtenidos por sustitución del bromo por tiolato fueron oxidados con ácido *m*-cloroperbenzoico a las correspondientes sulfonas, que fueron isomerizadas a los alenos por tratamiento con alúmina neutra. Aunque la síntesis consta de tres etapas, solo los alenos finales se purifican por cromatografía en columna, obteniéndose con rendimientos que fluctúan entre el 75 y 83% (Esquema 2.35).

### 2.2.3. Síntesis del 2-tosilbuta-2,3-dieno (**14**)<sup>63</sup>

El aleno con un grupo metilo en posición geminal al tosilo se sintetizó, según el método descrito por Padwa,<sup>64</sup> (Esquema 2.36). Aunque para la preparación de el precursor **24** se utilizó el método descrito por Stirling y col.<sup>61</sup> La ruta parte del p-tolil propargil sulfuro que se isomeriza al p-tolil 1-propinil sulfuro con potasa en THF y se oxida con MCPBA a la 1-propinilsulfona **24** con un rendimiento global del 62%. El aleno **14** se obtuvo a partir de **24** por tratamiento con LDA y posterior reacción con MeI con un rendimiento del 82%. Esta reacción implica la formación del anión 1-propinilo, su isomerización al anión  $\alpha$ -tosil alenilo y su metilación final.



Esquema 2.36

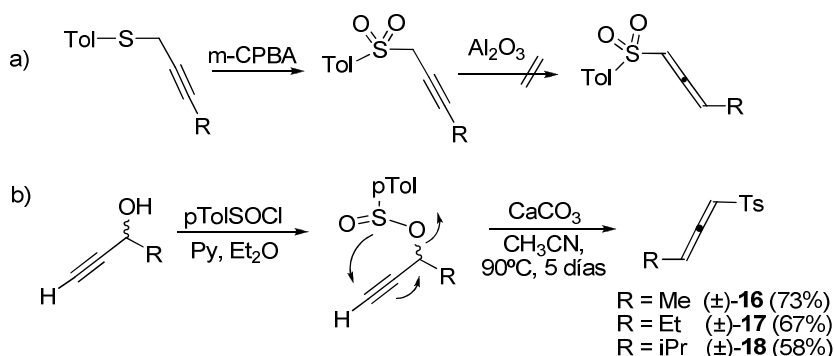
En principio, este método no es apropiado cuando el aleno posee un fenilo (en vez de metilo) sobre C-1. Por ello para la preparación de la sulfona **15** se utilizó el esquema sintético descrito en el apartado siguiente.

<sup>63</sup> M. Cinquini, S. Colonna, F. Cozzi, C. J. M. Stirling, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Org. BioOrg. Chem. **1976**, 19, 2061.

<sup>64</sup> A. Padwa, B. Harrison, S. S. Murphree, P. E. Yeske, J. Org. Chem. **1989**, 54, 4232.

#### 2.2.4. Síntesis de tosialenos $\gamma$ -sustituídos (**16**,<sup>65</sup> **17**<sup>67</sup> y **18**) y $\alpha$ -fenilsustituído (**15**)<sup>67</sup>.

En un principio, la síntesis de los tosialenos  $\gamma$ -sustituídos se intentó a través de la ruta mostrada en el Esquema 2.35. Sin embargo, cuando el triple enlace de la sulfona no es terminal su reacción con alúmina (Esquema 2.37) no produce la isomerización al aleno. Por ello, utilizamos otro método consistente en la transposición sigmatrópica sulfinato-sulfona que experimentan los sulfinatos de tipo propargílico por calefacción en presencia de base<sup>66</sup> o por tratamiento con ciertos catalizadores metálicos.<sup>67</sup> A partir de los alcoholes indicados en el Esquema 2.37(b), preparamos los correspondientes *p*-toluenosulfinatos, que dieron lugar a los sulfonilalenos **16-18** por tratamiento con  $\text{CaCO}_3$  en acetonitrilo durante 5 días a 90 °C. Después de la purificación por cromatografía en columna, estos alenos se aíslan con rendimientos en torno al 60-70% a partir de los alcoholes correspondientes.



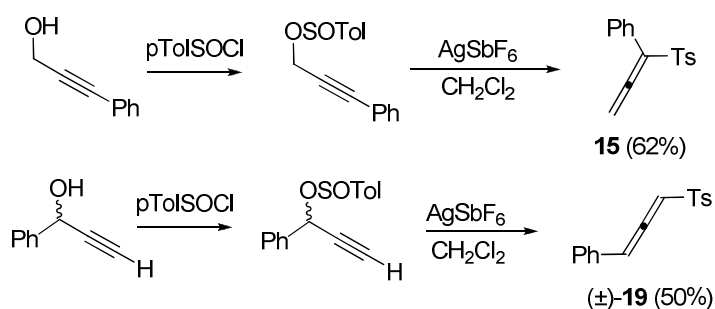
Esquema 2.37

Los tosialenos sustituidos por grupos fenilo **15** y **19** se preparan a partir de los sulfinatos adecuados por transposición sulfinato-sulfona. En el Esquema 2.38 se indican los alcoholes de partida y las condiciones utilizadas. En este caso la transposición se realizó en diclorometano como disolvente utilizando como promotor  $\text{AgSbF}_6$ , comercialmente disponible. En esas condiciones se obtiene la sulfonas **15** y **19** con rendimientos del 62% y 50% a partir del alcohol.

<sup>65</sup> C. J. M. Stirling, G. Smith, J. Chem. Soc. [Section] C: Organic, **1971**, 8, 1530.

<sup>66</sup> S. Braverman, T. Globerman, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3873.

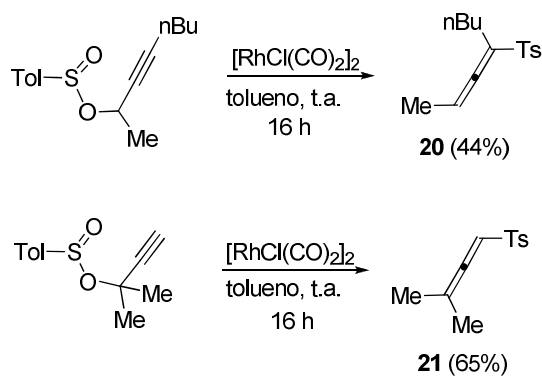
<sup>67</sup> M. Harmataa, C. Huanga. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 972.



Esquema 2.38

### 2.2.5. Síntesis de tosialenos $\alpha,\gamma$ -y $\gamma,\gamma$ -alquildisustituido (**20**<sup>63</sup> y **21**<sup>68</sup>).

La metodología empleada en estos casos también implica la transposición de sulfinatos propargílicos. Las condiciones utilizadas para las preparación de **20** y **21** se indican en el Esquema 2.39.



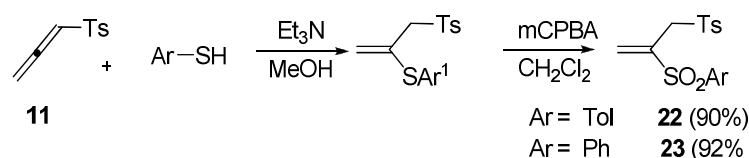
Esquema 2.39

<sup>68</sup> S. E. Denmark, M. A. Harmata, K. S. White, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4031.

## 2.3. Síntesis de otros reactivos utilizados en esta Memoria

### 2.3.1. Síntesis de 1,2-di(arilsulfonil)prop-2-enos (**22**<sup>69</sup> y **23**)

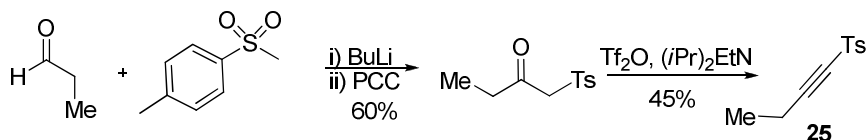
La síntesis de estas disulfonas se llevó a cabo a partir del sulfonilaleno **11** por adición conjugada del correspondiente tiofenol, catalizada por trietilamina, y posterior oxidación con 3 equivalentes de MCPBA. Las disulfonas preparadas, las cuales se aíslan con rendimientos superiores al 90%, se muestran en el Esquema 2.40.



Esquema 2.40

### 2.3.2. Síntesis del 1-tosilbut-1-ino (**25**).

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del sulfonilbutino **25**,<sup>70</sup> este se preparó según se indica en el Esquema 2.41 a partir de la metil *p*-tolilsulfona y del propanal.



Esquema 2.41

La adición del anión de la metil *p*-tolil sulfona, generado con butillitio, al propionaldehído, seguida de la oxidación de la β-hidroxisulfona resultante con clorocromato de piridinio (PCC), da lugar a la β-cetosulfona con un rendimiento del 60%. El moderado rendimiento obtenido se debe principalmente a la etapa de oxidación, pudiéndose recuperar una parte del alcohol intermedio. El tratamiento de la cetona con anhídrido triflico en presencia de una amina terciaria muy voluminosa como la

<sup>69</sup> W. E. Truce, D. L. Heuring, G. C. Wolf, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 238.

<sup>70</sup> M. C. Clasby, D. Craig; *Synlett*, **1992**, 825

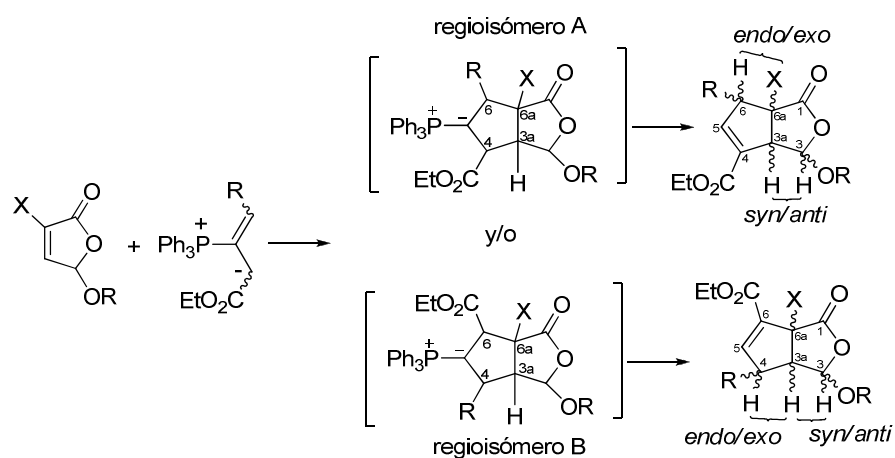
diisopropil etil amina (DIPEA) conduce, con un rendimiento del 45% al alquino **25** (Esquema 2.41).



### 3. Reacciones de cicloadición [3+2] de alenos

Antes de exponer los resultados obtenidos en las cicloadiciones de los dipolos generados a partir de la trifenilfosfina y los alenoatos a las furan-2(5*H*)-onas **1** y **2**, conviene clarificar la nomenclatura que utilizaremos para designar a los aductos que serán descritos.

Como ya se ha indicado en la introducción llamaremos regioisómeros A a los cicloaductos biciclos que posean el grupo etoxicarbonilo en posición 4 y regioisómeros B cuando dicho grupo ocupe la posición 6. Los términos “*sin*” y “*anti*” indican la disposición *cis* o *trans* de los hidrógenos unidos a los carbonos numerados como 3 y 3a de las estructuras bicíclicas mostradas en el Esquema 2.42 y que están relacionados con que la aproximación del dipolo se produzca por la cara del dipolarófilo que contiene el grupo OEt (*sin*) o por la contraria (*anti*). Para las reacciones con los alenos  $\gamma$ -sustituídos en las que se crean tres centros estereogénicos se necesita un término estereoquímico adicional. Los términos *endo* o *exo* a continuación del número del producto indican, en el caso de del regioisómero A, la disposición *cis* o *trans* del sustituyente en el carbono 6a respecto al hidrógeno en C-6, y en el caso del regioisómero B entre el sustituyente en C-4 y el hidrógeno en C-3a (Esquema 2.42).

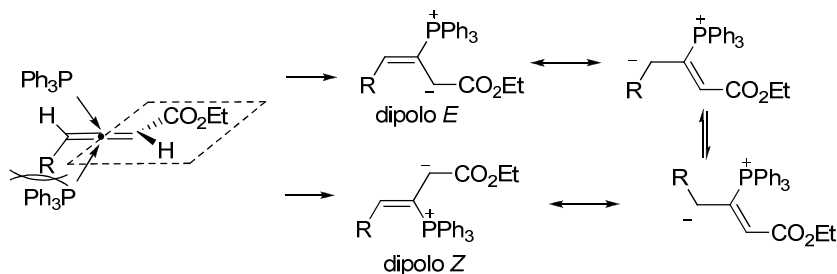


Esquema 2.42

Hay que señalar que la terminología *endo/exo* de los compuestos solo responde a la estereoquímica relativa del centro estereogénico adicional (C-6 en regioisómero A y C-4 en regioisómero B) y no al modo de aproximación (*endo/exo*) del dipolo a los



sustratos, puesto que también se debe tener en cuenta la geometría *Z* o *E* del dipolo. Esto supone un inconveniente en dipolos de cadena abierta ya que pueden poseer la estereoquímica *E* o *Z* y dar lugar a la isomerización *E/Z* en el medio de reacción (Esquema 2.43).



Esquema 2.43

Esto complica el estudio de la *endo/exo* selectividad de la aproximación debido a que la formación de cualquier aducto puede explicarse a partir de dos estados de transición diferentes. Así, el aducto *exo* puede resultar de la adición *endo* del dipolo en su configuración *E*, y de la adición *exo* del dipolo en su configuración *Z*. El aducto *endo* puede formarse por adición *exo* del iluro *E* y por la aproximación *endo* del *Z*. En la Figura 2.5 se representan los ET posibles para la cicloadición *anti* del regioisómero A. Esto mismo ocurre también en la aproximación *syn* y en ambas aproximaciones del regioisómero B.

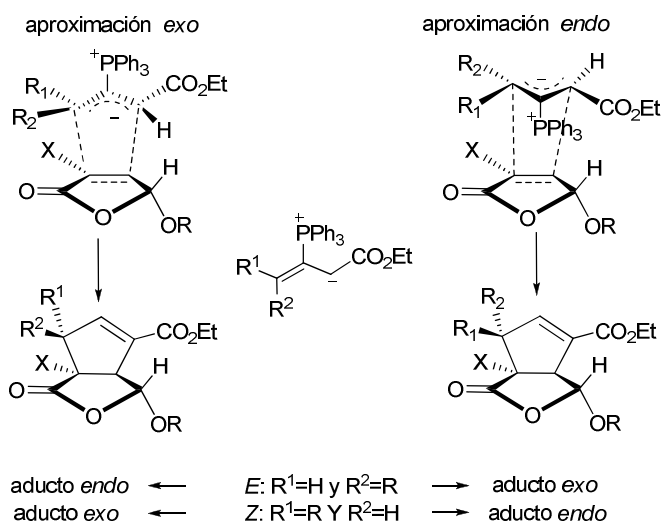
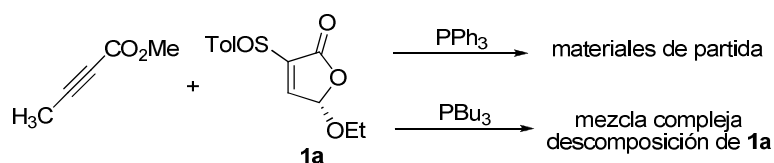


Figura 2.5

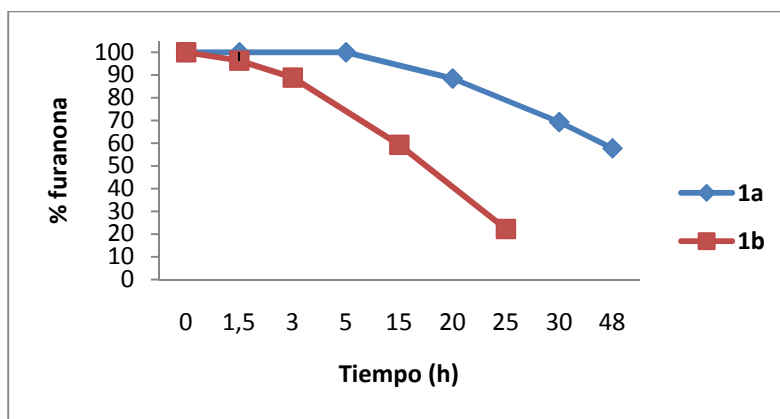
### 3.1. Cicloadiciones [3+2] de alenoatos catalizadas por fosfinas.

Comenzamos el estudio de este tipo de reacciones utilizando como vinilsulfóxido deficiente en electrones la sulfinilfuranona **1a**, como precursor del dipolo el but-2-inoato de metilo comercial y como catalizador la trifenilfosfina. La reacción en benceno y a temperatura ambiente no tiene lugar, recuperándose la mayoría de **1a**. Teniendo en cuenta que los mejores resultados descritos con esterres acetilénicos se obtenían cuando se utilizaba una fosfina mas nucleófila que la trifenilfosfina, llevamos a cabo la reacción del butinoato y **1a** con la tributilfosfina obteniendo una mezcla de reacción compleja en la que no se observaban ni los aductos esperados ni la furanona **1a** (Esquema 2.44).



Esquema 2.44

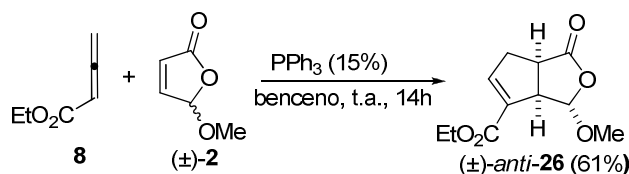
Por tanto con el éster acetilénico no fue posible obtener los aductos debido a que con trifenilfosfina, probablemente la concentración del dipolo es muy baja y la velocidad de la cicloadición muy lenta, y con tributilfosfina se produce una rápida descomposición de la furanona de partida. La descomposición de las sulfinilfuranonas de partida, especialmente **1b**, se observa también en presencia de trifenilfosfina, pero no ocurre tan rápidamente como con tributilfosfina. Esto se pudo comprobar con un experimento de control de la furanona (**1a** o **1b**) con trifenilfosfina en disolución de benceno (Grafica 2.1).



% estimado por  $^1\text{H}$  RMN respecto a un patrón interno (trimetoxibenceno)

Grafica 2.1

Debido al mal resultado obtenido con el éster acetilénico decidimos utilizar como precursor del dipolo su isómero alénico, el 2,3-butadienoato de etilo (**8**). Comenzamos a estudiar la cicloadición de la furanona racémica ( $\pm$ )-**2** con el alenoato **8**, en las condiciones típicas descritas para la reacción de Lu, en benceno a temperatura ambiente, empleando un 15% de  $\text{PPh}_3$  y 1.5 equivalentes de aleno respecto a la furanona. Después de 14 horas de reacción se aisló el compuesto *anti*-**26** (Esquema 2.45) como único compuesto bicíclico, con un 61% de rendimiento.



Esquema 2.45

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción reveló la presencia de un único aducto, además de las señales correspondientes a la furanona de partida.

Se probaron diferentes condiciones variando los equivalentes de aleno y de catalizador para ver como afectaba a la eficacia de la reacción. La proporción aleno/catalizador y aleno/furanona modifica ligeramente la composición de la mezcla de reacción. Como puede observarse en la Tabla 2.1, la reacción es más rápida aumentando la carga de catalizador, (entrada 4) y los rendimientos aumentan añadiendo dos equivalentes de aleno, siendo las mejores condiciones las de la entrada 3.

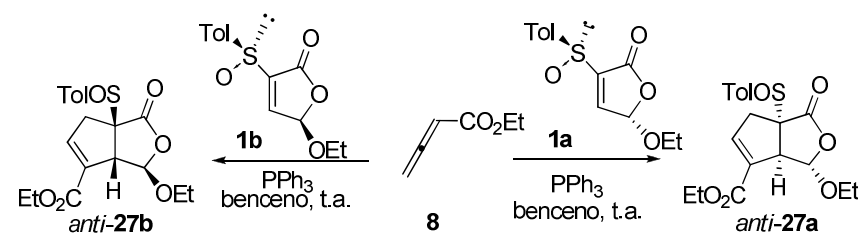
Tabla 2.1 Reacciones de **2** y **8** catalizadas por PPh<sub>3</sub>

Entrada	Equiv. <b>8</b>	Equiv. PPh <sub>3</sub>	t (h)	Rdto. <b>26</b> (%)
1	1.5	0.15	14	61
2	1.5	0.30	14	68
3	2.0	0.30	14	75
4	2.0	0.40	6.5	69

Es de destacar la completa regioselectividad observada en la reacción de la furanona ( $\pm$ )-**2**, lo cual contrasta con la mezcla de regioisómeros que normalmente se obtienen cuando se utilizan dipolarófilo acíclicos. Esto sugiere que el carácter endocíclico del doble enlace mejora las propiedades dipolarofílicas de las olefinas en esta reacción. La estereoselectividad facial está completamente controlada por la configuración del carbono que soporta el grupo metoxilo, que impide la aproximación del dipolo por la cara donde se encuentra, obteniéndose únicamente el aducto *anti*. Además, como la reacción del alenoato **8** con crotonato de etilo no tiene lugar,<sup>7</sup> la obtención del aducto **26** con buen rendimiento indica que el compuesto cíclico es mucho mas reactivo que sus análogos acíclicos.

A continuación pasamos a estudiar el efecto del grupo sulfinilo en la posición C-3 de la furanona. Para ello se llevaron a cabo las reacciones del alenoato **8** con las sulfinilfuranonas epímeras **1a** y **1b**. En la Tabla 2.2 se recogen los resultados obtenidos de las reacciones de las furanonas **1a** y **1b** con el alenoato **8** en las diferentes condiciones de reacción utilizadas.

Tabla 2.2 Reacciones de 1a y 1b con 8

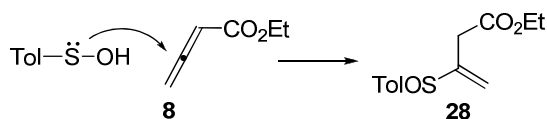


Entrada	Furanona	Equiv. 8	Equiv. PPh <sub>3</sub>	t (h)	Rdto. %
1	<b>1a</b>	1.5	0.15	12	<i>anti-27a</i> (84)
2	<b>1a</b>	1.5	0.30	3.3	<i>anti-27a</i> (91)
3	<b>1a</b>	2.0	0.20	6.5	<i>anti-27a</i> (75)
4	<b>1a</b>	2.0	0.30	3	<i>anti-27a</i> (96)
5	<b>1b</b>	1.5	0.30	3.5	<i>anti-27b</i> (47)
5	<b>1b</b>	1.5	0.20	5.5	<i>anti-27b</i> (33)
7	<b>1b</b>	2.0	0.30	2.5	<i>anti-27b</i> (75)

La regio y estereoselectividad de estas reacciones fue total y solo se aisló el aducto *anti*, es decir, el que procede del ataque del dipolo por la cara opuesta a la que soporta el grupo OEt, incluso a partir de **1a**, donde la orientación del grupo ptolilo en la conformación favorecida en torno al enlace C-S del sulfóxido dificulta el ataque por la cara opuesta a la que soporta el OEt. Por tanto, de los dos centros quirales existentes, la configuración del carbono C-5 es la que controla la selectividad facial.

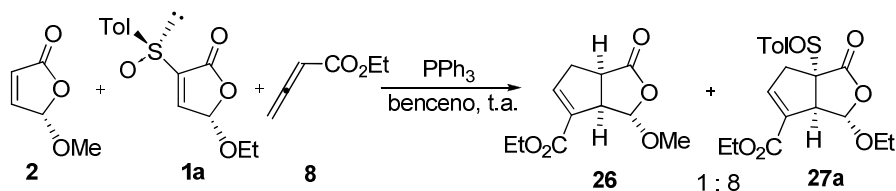
En las condiciones óptimas, el rendimiento aislado del aducto **27a** fue excelente (96%, entrada 4, Tabla 2.2), mientras que para **27b** (75%, entrada 7) fue bueno pero significativamente menor. Esto podría justificarse por la diferente estabilidad de la furanonas de partida o de los aductos de reacción (menor para los isómeros **b**) en presencia de PPh<sub>3</sub>. Es de señalar que en las reacciones a partir de **1b** se pudo aislar una pequeña cantidad (5%) de 3-(*p*-tolilsulfinil)but-3-enoato de etilo (**28**). Este subproducto tiene que formarse por adición al alenoato de etilo de ácido *p*-toluenosulfénico (Esquema 2.46), formado a partir del aducto **27b** por eliminación *sin*-pirolítica del ácido sulfénico.<sup>71</sup>

<sup>71</sup> Ver: a) Grainger, R. S.; Tisselli, P.; Steed, J. W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 151. b) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Current Org. Chem.* **2007**, 11, 1034.



Esquema 2.46

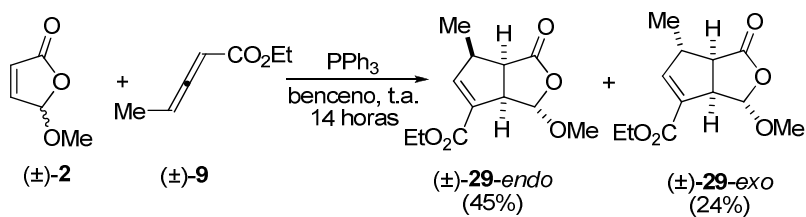
Comparando los resultados obtenidos en las reacciones del 2,3-propadienoato de etilo con las furanonas **1** y **2** podemos deducir el efecto del grupo sulfinilo en C-3 de la furanona, sobre estas reacciones. La primera conclusión es que aumenta la reactividad del dipolarófilo (comparar tiempos de reacción en Tabla 2.1 y Tabla 2.2). Esto fue confirmado por un experimento de competitividad entre los dipolarófilos **2** y **1a**. El ensayo consistió en la reacción de una mezcla 1:1 de **2** y **1a** (2 equiv.) con alenoato de etilo **8** (1 equiv.) y PPh<sub>3</sub> (0.3 equiv.), a temperatura ambiente durante 1 hora, se obtuvo una mezcla 1:8 de los aductos **26/27a** (Esquema 2.47).



Esquema 2.47

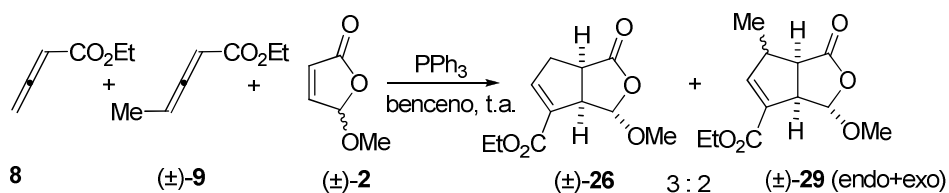
La mayor reactividad de las furanonas respecto de los acrilatos acíclicos nos animó a estudiar sus reacciones con alenoatos  $\gamma$ -sustituídos, mas reactivos que los no sustituidos de los que existían muchos menos antecedentes<sup>21,72</sup> y ofrecía la posibilidad de obtener aductos con un centro quiral adicional. En principio, elegimos el 2,3-pentadienoato de etilo [(±)-**9**] porque pensamos que el grupo metilo no daría muchos problemas de impedimento estérico. La reacción de (±)-**9** con (±)-**2** (Esquema 2.48) en presencia de PPh<sub>3</sub> es completamente regioselectiva y  $\pi$ -facial selectiva pero la *endo-exo* selectividad fue moderada, obteniéndose una mezcla 2:1 de aductos *endo* y *exo*, siendo **29-endo** el aducto mayoritario. En las mejores condiciones de reacción (1.5 equiv. **9** y 0.3 equiv de PPh<sub>3</sub>, durante 14 horas) los rendimientos de los aductos aislados por separación cromatográfica de la mezcla fueron 45% (**29-endo**) y 24% (**29-exo**) (Esquema 2.48).

<sup>72</sup> X. C. Zhang, S. H. Cao, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1548



Esquema 2.48

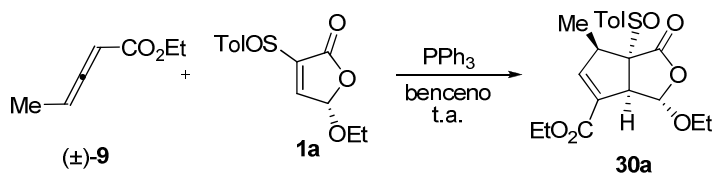
Si comparamos los tiempos de reacción de la furanona **2** con los alenoatos **8** y **9**, parece que la influencia del grupo metilo en la reactividad del aleno no es muy acusada frente a las furanonas. Esto se confirmó con un experimento de competitividad, consistente en hacer reaccionar una mezcla 1:1:1 de **8**, **9** y **2** en presencia de  $\text{PPh}_3$ . Se obtuvo una mezcla 3:2 de los aductos **26** y **29** respectivamente (estimado por análisis del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción) (Esquema 2.49).



Esquema 2.49

A diferencia de la furanona racémica, la sulfinilfuranona enantioméricamente pura **1a** reacciona con el alenoato **9** y  $\text{PPh}_3$  en benceno a temperatura ambiente dando lugar a un crudo de reacción del que se pudo detectar y aislar un único aducto (**30a**) con rendimiento moderado (Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Reacciones de 1a con 9

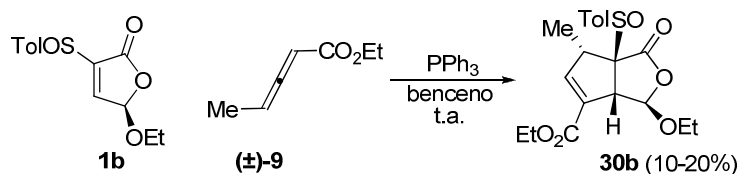


Entrada	Equiv de 9	Equiv $\text{PPh}_3$	endo/exo <sup>a</sup>	Tiempo (h)	Rdto 30a.(%)
1	3	0.30	>97:3	1	44
2	2	0.30	>97:3	2	34
3	1.5	0.30	>97:3	1.5	47

<sup>a</sup> proporción estimada por  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción.

Comparando los resultados obtenidos en las reacciones de las furanonas **2** y **1a** con el alenoato **9** podemos afirmar el grupo sulfonilo aumenta la reactividad del dipolarófilo y determina que se obtenga solo el denominado aducto *endo*.

En las condiciones de reacción (1.5 eq. de aleno y 0.3 eq. de fosfina) en las que **1a** con el alenoato **9** daba el mejor rendimiento, la reacción de su epímero en C-5 **1b**, resultó ser poco reproducible y, en casi todos los casos, dio lugar a mezclas complejas de reacción, de las que únicamente se pudo aislar el cicloaducto **30b** (Esquema 2.48) con rendimientos comprendidos entre el 10 y el 20%.

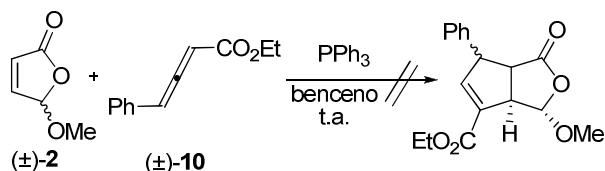


Esquema 2.50

Pensando que el bajo rendimiento de **30b** podría ser debido a que la trifenilfosfina reaccionara tanto con la furanona **1b** como con el alenoato **9**, lo que provocaría que parte del dipolarófilo desapareciera del medio de reacción y que la concentración del dipolo disminuyera, se llevó a cabo la reacción con la tris(4-clorofenil)fosfina, fosfina menos nucleófila que la trifenilfosfina. Con este catalizador el rendimiento del cicloaducto **30b** se elevó hasta el 30%.

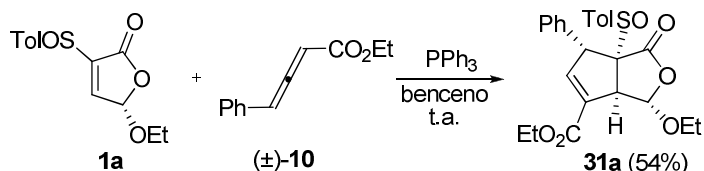


Con el fin de ampliar la generalidad de la reacción de las cicloadiciones de alenoatos con furanonas preparamos el 4-fenil-2,3-butadienoato de etilo (**10**). El alenoato **10** con la furanona racémica **2** no dio lugar a los productos esperados. En el crudo de reacción, analizado por  $^1\text{H}$  RMN, se observa la presencia de la furanona de partida inalterada y de productos de descomposición del aleno (Esquema 2.51).



Esquema 2.51

Sin embargo, con la sulfinilfuranona **1a** el alenoato **10** reaccionó y la mezcla de reacción obtenida muestra, en  $^1\text{H}$  RMN, la existencia de un único cicloaducto (**31a**), que fue aislado por cromatografía en columna con un 54% de rendimiento (Esquema 2.52).



Esquema 2.52

El aumento de reactividad que produce el grupo sulfinilo en el dipolarófilo **1a** es fundamental para que la reacción tenga lugar y a diferencia de la reacción de **1a** con el alenoato **9** se obtiene una total *exo* selectividad. Este resultado no es sorprendente, puesto que como se comentó en la introducción, los alenoatos con grupos arilo en posición  $\gamma$  y con la metilidenoxazolidinona<sup>21</sup> conducían a aductos con el grupo arilo en disposición *exo*.

### 3.1.1. Determinación de las estructuras

La estructura de 3-alkoxi-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furano monosustituido en el doble enlace de los aductos (**±**)-**26**, **27a**, **27b**, (**±**)-**29-endo**, (**±**)-**29-exo**, **30a-endo**, **30b-endo** y **31a-exo** se determinó a partir de sus datos espectroscópicos

(Tabla 2.4) y estudios de RMN bidimensional. La posición del sustituyente en C-4 no fue fácil de determinar por  $^1\text{H}$  RMN debido a que las señales del espectro son complejas y los valores de las constantes de acoplamiento alílico, homoalílico y vecinal  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  en estos sistemas son análogos. Tampoco el desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  nos permitió una asignación inequívoca.

Tabla 2.4 desplazamientos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 25-30

Nº	X	R <sup>1</sup>	R	<sup>13</sup> C-NMR							<sup>1</sup> H-NMR				
				1	3	3a	4	5	6	6a	3	3a	5	6	6a
27	H	H	Me	179.4	106.6	53.1	133.6	144.7	36.6	41.0	5.49	3.35	6.82	2.91	3.66
28a	SOTol	H	Et	173.1	104.8	55.4	132.6	142.9	34.9	72.3	5.69	3.74	6.71	3.22 2.45	---
28b	SOTol	H	Et	173.6	107.0	51.1	132.6	141.9	41.5	75.7	5.23 d	3.82	6.74	3.55 3.36	---
29- exo	H	Me	Me	178.9	106.5	52.0	132.0	149.9	44.4	48.5	5.47	3.71	6.78	3.25	2.97
29- endo	H	Me	Me	175.6	106.0	53.8	132.0	150.1	42.3	44.1	5.26	3.44	6.28	2.62	2.82
30a	SOTol	Me	Et	169.9	104.2	56.5	143.1	148.7	41.7	74.3	5.52	4.18	6.54	3.56	---
30b	SOTol	Me	Et	170.6	106.0	51.8	142.6	147.6	46.9	79.0	5.17	3.84	6.66	3.90	---
31a	SOTol	Ph	Et	168.8	104.9	54.4	143.2	145.5	56.1	76.8	5.51	4.20	6.61	4.54	---

La disposición *trans* del grupo alcoxilo y el anillo de ciclopenteno se deduce fácilmente del valor de constante de acoplamiento  $J_{3,3a}$ , la cual es menor de 2.2 Hz. La tensión que soportaría la estructura bicíclica (ciclopenteno/furanona) si la fusión de los dos anillos fuera *trans* descarta que los hidrógenos  $\text{H}_{6a}$  y  $\text{H}_{3a}$  en los aductos estén también en dicha disposición.

Afortunadamente se pudieron obtener monocristales de los compuestos **27b** y **30b** con los que se llevó a cabo su asignación configuracional inequívoca por difracción de rayos X <sup>73</sup> (Figura 2.6).

<sup>73</sup> Los datos cristalográficos (excluyendo factores de estructura) para **27b** and **30b** han sido depositados en la Cambridge Crystallographic Data Centre como publicación suplementaria con los números CCDC 695572 y 695573. Pueden obtenerse copias de los datos solicitándolas a CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].)

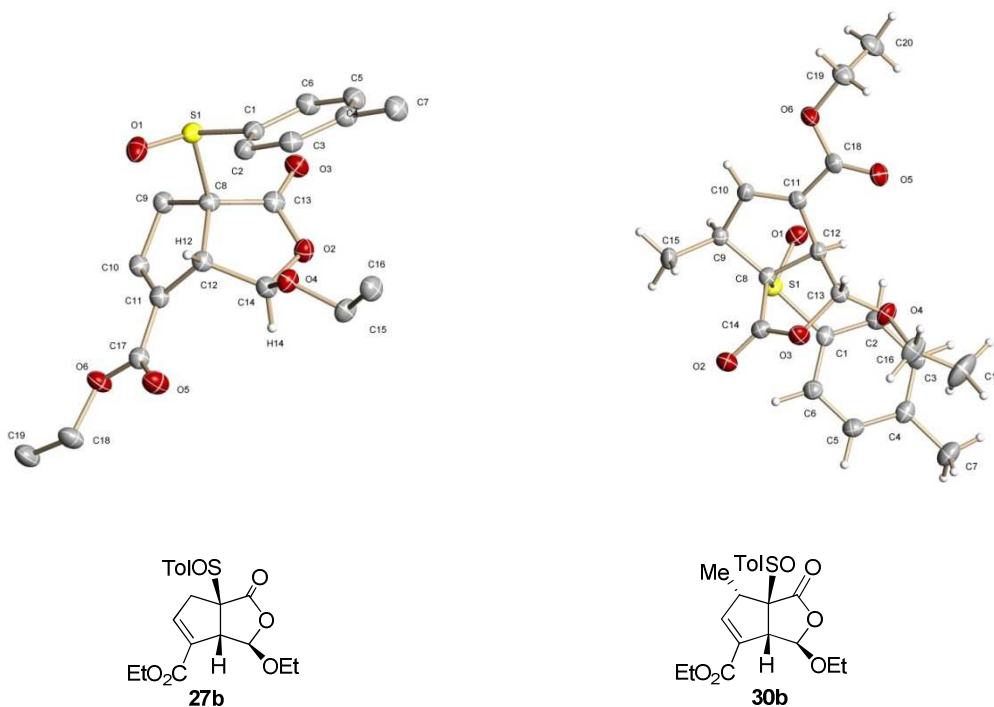


Figura 2.6

Una vez determinada la estructura de los compuestos **27b** y **30b**, estos se correlacionaron químicamente con **27a** y **30a** a través de los compuestos desulfinilados (que se verán más adelante). La estructura de los compuestos ( $\pm$ )-**26** y ( $\pm$ )-**29** (procedentes de la furanona ( $\pm$ )-**2**) se asignó por comparación de sus espectros con los de los compuestos obtenidos por desulfinilación de **27** y **30**. La asignación de la estereoquímica del compuesto **31a** se realizó por los efectos NOESY que se observan en el correspondiente compuesto desulfinilado (ver más adelante).

### 3.1.2. Curso estereoquímico

La completa selectividad facial observada en las reacciones de **1a,b** y **2** se explica fácilmente admitiendo que la aproximación *sin* está fuertemente desestabilizada respecto a la *anti* por interacciones estéricas y estereoelectrónicas del dipolo con el grupo alcoxilo en C-5 (Figura 2.7). Además, el hecho que la estereoselectividad facial con las furanonas **1a** y **1b** sea total y *anti*, indica que el carácter orientador del carbono

estereogénico de la furanona (C-5, que soporta el grupo alcoxilo) es mayor que la del azufre sulfinílico.

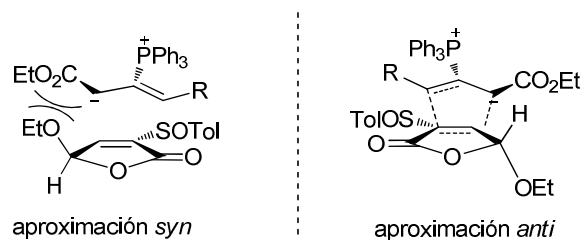
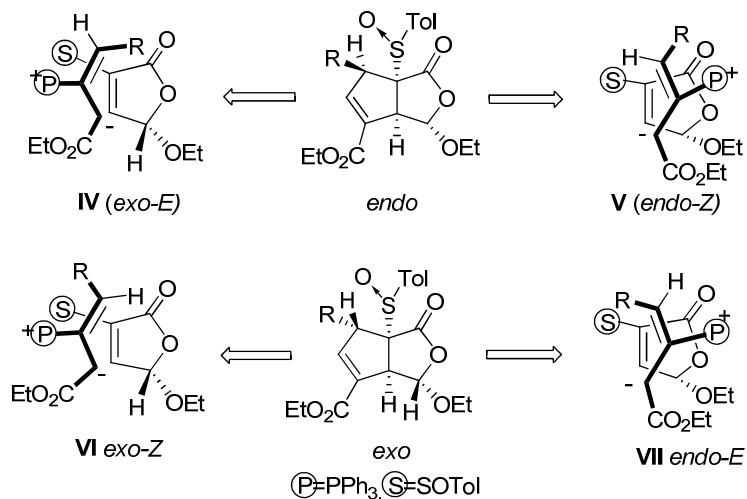


Figura 2.7

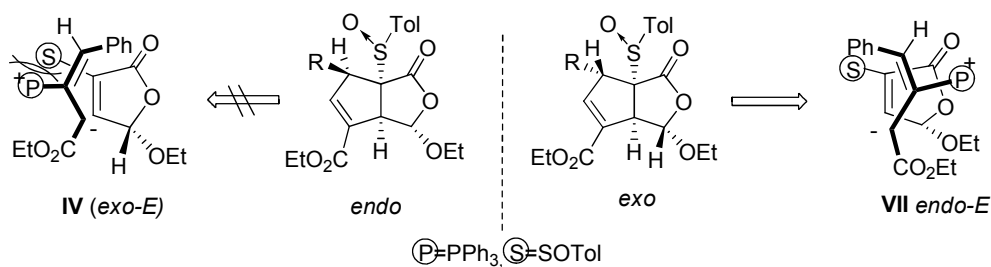
Sin embargo, la selectividad *endo/exo* que se obtiene es más difícil de justificar por las razones indicadas anteriormente. En el caso del alenoato  $\gamma$ -metil sustituido es el grupo sulfinilo el que controla por completo la *endo*-selectividad, ya que mientras la furanona **2** da lugar a una mezcla 3:2 de isómeros *endo/exo* las sulfinilfuranonas **1a** y **1b** dan lugar únicamente al aducto *endo* (**30a** y **30b**) pero con rendimientos moderado y bajo, respectivamente. En el Esquema 2.53 están representados los posibles estados de transición (ET's) para la aproximación *anti* del dipolo a la sulfinilfuranona **1a**. En este caso es lógico pensar que los ET's **VI** y **VII** tendrán un contenido energético mayor que **V** debido a las fuertes interacciones desestabilizantes  $\text{PPh}_3/\text{SOTol}/\text{R}$  y  $/\text{SOTol}/\text{R}$ , respectivamente, lo que justifica que no se aísle el aducto *exo*.



Esquema 2.53

En el caso de la furanona **2** el ET *endo-E* (**VII**) no es tan energético como para **1** debido a que posee un protón en lugar del grupo SOTol lo que minimiza la interacción con R, como consecuencia da lugar también al aducto *exo* (R=Me).

Cuando el dipolo procede del 4-fenil-2,3-butadienoato **10** (R=Ph) los ET's en los que el dipolo tenga una geometría Z serán muy inestables, y pudiéndose descartar que la cicloadición tenga lugar a través de ellos. De los dos ET de la sulfinil furanona **1a** con el dipolo E, **VII** (*endo-E*) será el de menor contenido energético ya que presenta la interacción SOTol/Ph, frente a **IV** (*exo-E*) que será de mayor contenido energético debido a interacción SOTol/PPh<sub>3</sub> muy desestabilizante.



Por tanto, la distinta *endo/exo* selectividad de las reacciones de **1a** con los dipolos procedentes del 2,3-pentadienoato **9** y 4-fenil-2,3-butadienoato de etilo **10**, aunque completa en ambos casos, se puede justificar teniendo en cuenta que la aproximación del dipolo a la sulfinilfuranona tiene que ser *endo* (para evitar la interacción PPh<sub>3</sub>/SOTol) y que cuando el sustituyente en posición  $\gamma$  del alenoato es muy voluminoso los ET solo pueden ser de tipo E, ya que los Z presentarían una interacción muy desestabilizante (PPh<sub>3</sub>/R).

### 3.1.3. Cicloadiciones de alenoatos a otros dipolarófilos.

Las cicloadiciones del alenoato de etilo catalizadas por PPh<sub>3</sub> se intentaron con los sulfinil dipolarófilos indicados en la Figura 2.8. Los resultados de las reacciones de Lu con las sulfinil lactonas **3** y **4** y con la sulfinilciclopentenona **5** completarán el estudio iniciado en nuestro grupo de trabajo sobre las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares

de estos dipolarófilos.<sup>74,75,76</sup> También nos permitirán determinar si el grupo sulfinilo es capaz de inducir una completa o buena selectividad facial cuando el único centro quiral es el azufre sulfinílico. Por otra parte, comparando los resultados obtenidos con las furanonas **1** y con los que de los demás sulfinil dipolarófilos cíclicos, podremos determinar si el tamaño del anillo, la presencia del grupo alcoxilo en posición alílica y naturaleza del anillo pentagonal influyen en esta reacción.

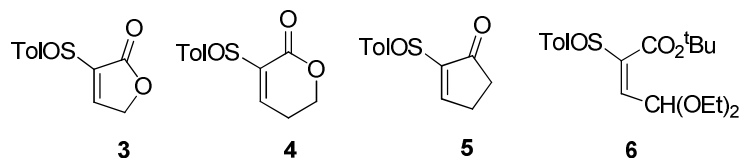


Figura 2.8

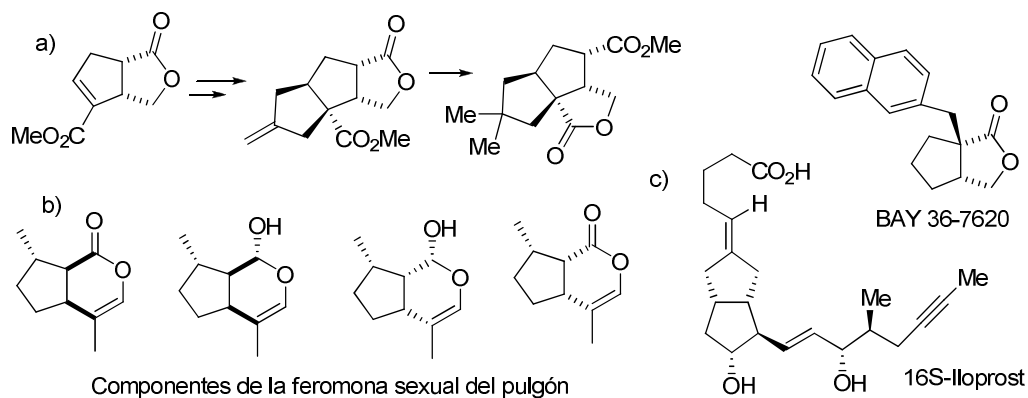
Además, si los aductos de **3-5** con los alenoatos se obtuvieran con buenos rendimientos y total estereoselectividad podrían ser intermedios de síntesis asimétrica valiosos. Así, el aducto de la furanona **3** por desulfinilación daría lugar al diquineno indicado en el apartado a) del Esquema 2.54, cuya síntesis descrita consta de nueve pasos y ya ha sido utilizado en la síntesis de la Pentalenolactona E y F. El sistema de ciclopenta[c]piran-1-ona está presente en la feromona sexual del pulgón y su síntesis podría llevarse a cabo a partir del aducto de la lactona **4** y el alenoato. Por último, el diquineno funcionalizado que se obtenga a partir de la ciclopentenona **5** posibilitaría la preparación de productos naturales ó sintéticos de interés que presenten dos anillos de ciclopentano condensados como el Iloprost (Esquema 2.54), utilizado en clínica por ser un potente inhibidor de la agregación de las plaquetas.

<sup>74</sup> Cicloadiciones a la furanona **3**: a) diazoalcanos García Ruano, J. L.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Peromingo, M. T.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942. b) nitronas y óxidos de nitrilo Memoria de Licenciatura de J. F. Soriano Universidad Autónoma de Madrid

<sup>75</sup> Cicloadiciones a la piranona **4**: a) diazoalcanos Cruz, D.; Yuste, F.; Martín, M. R.; Tito, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820-3826. b) nitronas: M. R. Martín; J. L. García Ruano, D. Cruz, A. Fraile, F. Yuste *Eighth Tetrahedron Symposium "Challenges in Organic Chemistry"* P 79; Berlin **2007**

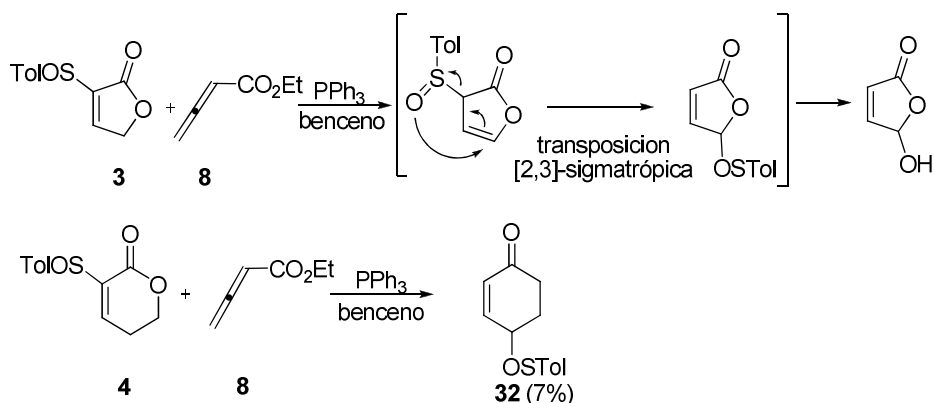
<sup>76</sup> Cicloadiciones a la ciclopentenona **5**: a) diazoalcanos: J. L. García Ruano, M. Alonso, D. Cruz, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, F. Yuste *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10546-10551; b) azometin iluros: García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981-987. b) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013-10019.

c) nitronas



Esquema 2.54

Desgraciadamente las  $\alpha$ -sulfenil lactonas **3** y **4**, en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción de Lu (alenoato y la trifetilfosfina), se transforman en los sulfenatos alílicos indicados en el Esquema 2.55. En el crudo de reacción de **3** con el alenoato **8** y trifetilfosfina, analizado por  $^1\text{H}$  RMN, se observaron como productos mayoritarios el alenoato **8** y la 5-*p*-tolilsulfenilfuran-2(5*H*)-ona. Este compuesto no pudo aislarse por cromatografía en columna ya que en la gel de sílice el sulfenato se hidroliza dando lugar a la 5-hidroxifuran-2(5*H*)-ona.<sup>77</sup> En el caso de la piranona **4** se pudo aislar por cromatografía en columna, aunque con muy bajo rendimiento, el *p*-tolilsulfenato **32**.



Esquema 2.55

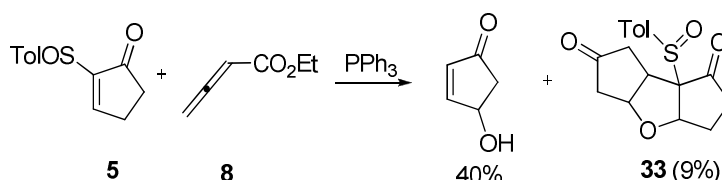
Para poder justificar la formación de los sulfenatos tenemos que admitir que hay isomerización del doble enlace conjugado que conduce a un sulfóxido alílico, el cual

<sup>77</sup>a) F. Fariña. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, 77, 213 b) A. L. Feliu, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 447

evoluciona por transposición [2,3] sigmatrópica (sulfóxido-sulfenato). Esta transposición está ampliamente documentada en la bibliografía.<sup>78</sup> El distinto comportamiento de las  $\alpha$ -sulfinilfuranonas **1a** y **3**, cuya única diferencia radica en que la primera presenta un grupo OEt en posición alílica, hay que atribuirlo a que dicho grupo dificulta la isomerización del C=C, por lo que inhibe la trasposición sulfóxido-sulfinato.

El hecho de que no se obtenga el ciclopenteno condensado con la  $\alpha$ -sulfinilpiranona **4**, no se debe al tamaño del anillo de la lactona si no, de nuevo, a la ausencia del grupo alcoxilo en posición alílica, que impide la isomerización del C=C y la posterior transposición sulfóxido-sulfenato. Esta hipótesis está de acuerdo con el resultado indicado en el Esquema (síntesis Geniposida).

Con la sulfinilciclopentenona **5** el resultado de la reacción con el alenoato de etilo en presencia de  $\text{PPh}_3$  fue todavía más sorprendente. Después de 18 horas de reacción se aisló la 4-hidroxi 2-ciclopentenona<sup>79</sup> (40%) y, con bajo rendimiento, el compuesto tricíclico **33** (Esquema 2.56).



Esquema 2.56

La estructura de **33** se determinó teniendo en cuenta su espectro de masas especialmente por el ion a  $m/z$  319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) y sus datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, que indican la presencia de un grupo SOTol y dos unidades de ciclopentanona [2 carbonilos (214,0 y 213,2 ppm), cuatro metilenos (43,6, 38,3, 37,6 y 27,9 ppm), dos O-CH (81,1 y 80,9 ppm), un CH a 47,3 y un carbono cuaternario a 81,1 ppm].

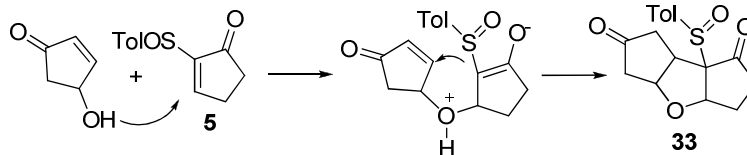
La formación de la hidroxiketona a partir de la ciclopentenona **5** se justifica como la de la 5-hidroxifuran-2(5H)-ona a partir de la furanona **3**, (Esquema 2.55) es decir por isomerización del doble enlace/trasposición sulfóxido-sulfenato/hidrólisis del sulfenato.

<sup>78</sup> R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 563. S. Yamagiwa, H. Sato, N. Hoshi, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, Org. Bioorg. Chem.* **1979**, *3*, 570. M. C. Carreño, M. B. Cid, F. Colobert, J. L. García Ruano, G. Solladie, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1439.

<sup>79</sup> CAS: 61305-27-9

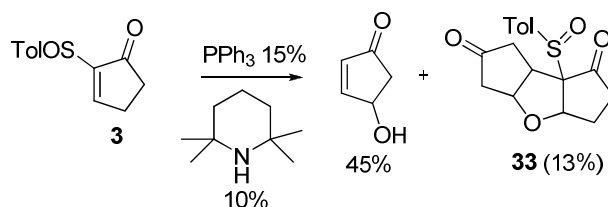


La formación del producto **33** es fácil de explicar en un medio en que están presentes la hidroxiketona y la cetona de partida **5**. La adición conjugada del alcohol (oxa-Michael) de la hidroxiketona a la sulfinilciclopentenona **5** y posterior ciclación por adición conjugada intramolecular del enolato resultante, da lugar al producto tricíclico **33** (Esquema 2.57).



Esquema 2.57

Según el mecanismo propuesto el aleno no interviene en la formación de los productos obtenidos. Sin embargo, cuando se trató la *p*-tolilsulfinilciclopentenona con un 20% mol de  $\text{PPh}_3$  en benceno no se observó evolución alguna del material de partida después de dos días. Entonces pensamos que quizás fuera necesario la presencia de otras especies generadas a partir del alenoato para favorecer la formación de la 4-hidroxiciclopentenona. Una de estas especies podría ser el dipolo formado del ataque de la fosfina al aleno cuya basicidad le permitiera abstraer un protón de **5** y propiciar su isomerización. Para confirmar esta hipótesis decidimos llevar a cabo la reacción de **5** en presencia de una amina secundaria muy impedida (2,2,6,6-tetrametilpiperidina) en cantidad catalítica. Se obtiene una mezcla de reacción de la que se pudo aislar la hidroxiciclopentenona y el producto **33** en rendimientos ligeramente más altos que los observados en presencia del alenoato (Esquema 2.58).



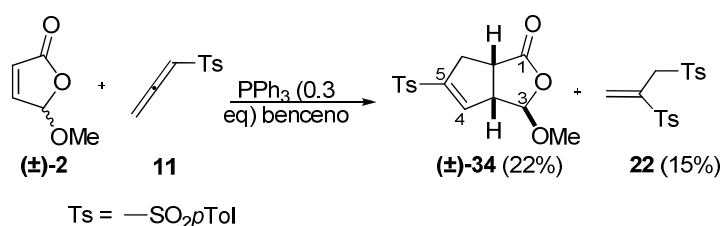
Esquema 2.58

Finalmente el dipolarófilo abierto **6** resultó poco reactivo frente a la especie que se genera a partir del alenoato **8**. Después de largos tiempos de reacción en las condiciones estándar, se obtiene una mezcla compuesta por el dipolarófilo de partida y productos de polimerización y/o descomposición del alenoato.

### 3.2. Cicloadiciones [3+2] de alenilsulfonas.

A la vista de los buenos resultados obtenidos con las 5-alcoxifuran-2(5H).onas **1** y **2** en las reacciones de Lu, decidimos utilizar como precursor del dipolo alenilarilsulfonas en lugar de alenoatos. La mayor capacidad electrón atrayente del grupo sulfona y la posibilidad de manipular las vinilsulfonas resultantes (cuya reactividad es más rica que la de los acrilatos correspondientes), fueron las razones determinantes de que realizáramos este estudio.

Inicialmente comenzamos explorando la reacción de la furanona racémica ( $\pm$ )-**2** con el aleno **11**, utilizando las mejores condiciones encontradas para el alenoato de etilo con las furanonas (0.3 eq. de  $\text{PPh}_3$ , 1.5 eq. de aleno, benceno como disolvente a temperatura ambiente). En la mezcla de reacción obtenida en estas condiciones se observa una cantidad significativa de furanona de partida **2** (conversión estimada por  $^1\text{H}$  RMN de 30%) y compuestos posiblemente de tipo polimérico, aunque también pudieron aislarse por cromatografía en columna, el cicloaducto **34** (22%), y la disulfona **22**<sup>80</sup> (15%) (Esquema 2.59).



Esquema 2.59

En un principio pensamos que el cicloaducto se trataba del biciclo 4-sulfonil sustituido, el cual era de esperar que se obtuviera si el mecanismo de reacción con el sulfonilaleno fuera el mismo que con los alenoatos. El análisis de los espectros de protón y carbono del aducto obtenido no fue suficiente para determinar la estructura inequívocamente. Fue necesario llevar a cabo un experimento bidimensional de RMN (NOESY) para determinar que la sulfona no ocupaba la posición C-4 en el biciclo sino la C-5 (más evidencias se verán más adelante).

<sup>80</sup> a) W. E. Truce, D. L. Heuring, G. C. Wolf, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 238-244; b) I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitham, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6493-6508.

A la vista del pobre resultado de conversión de la furanona **2** se llevó a cabo una búsqueda de condiciones de reacción variando la proporción furanona/aleno y la cantidad de fosfina. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5 Reacciones de la furanona **2** con la alenilsulfona **11**

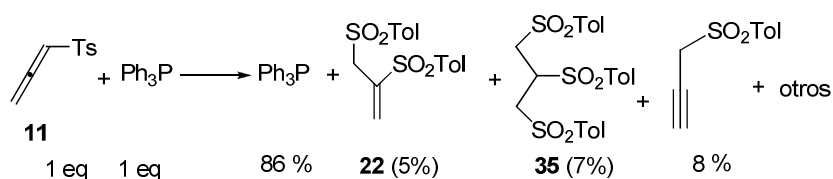
Entrada	11/2	PPh <sub>3</sub> (eq)	t (h)	2/34/22	Rdto <b>34</b> (%)
1	2.0	0.3	1	54:27:19	30
2	2.0	0.2	5	45:38:17	40
3	2.5	0.2	24	34:53:13	50

Empleando trifenilfosfina como catalizador no se alcanzó nunca la conversión completa de la furanona ( $\pm$ )-**2**, y en todos los experimentos pudo recuperarse el dipolarófilo. Las señales de <sup>1</sup>H RMN correspondientes al aleno **11** no se detectaron en el crudo de reacción a pesar de estar siempre en exceso, lo cual sugiere que el aleno interviene en otras reacciones en las que no está involucrada la furanona (véase más adelante). Como puede apreciarse en la Tabla 2.4, al disminuir la cantidad de PPh<sub>3</sub> respecto al aleno, se aumenta el rendimiento del aducto desde el 30 hasta el 50% y se incrementa el tiempo de reacción.

Como en el aducto ( $\pm$ )-**34** el grupo *p*-toluensulfonilo está en posición 5 del sistema bicíclico, este compuesto no puede formarse siguiendo el mecanismo establecido para la cicloadición de alenoatos catalizadas por fosfinas, ya que no se trata de ninguno de los dos posibles regioisómeros de cicloadición del dipolo que se genera por adición de la fosfina a la alenilsulfona **11**, por tanto esta presenta un comportamiento anómalo. Además, el aislamiento de la disulfona **22**, que debe formarse por adición de *p*-tolilsulfinato al aleno **11**, indica que la fosfina puede provocar la descomposición de parte de la alenilsulfona **11** generando el sulfinato. Esta hipótesis se confirmó puesto que el tratamiento de **11** con PPh<sub>3</sub> dio lugar a una mezcla compleja de la que se recupera un 86% de la fosfina, mientras que la alenil sulfona se transforma casi completamente (solo un 8% de su isómero propargil sulfona fue recuperado), pudiéndose aislar la disulfona **22** (5%), 1,2,3-triparatolilsulfonilpropano **35**<sup>81</sup> (7%) y una

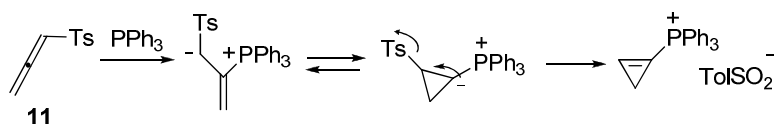
<sup>81</sup> V. N. Mikhailova, V. P. Yurevich, A. D. Bulat, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1971**, 7, 562. El trifenilsulfonilpropano ver A. Padwa, D. N. Kline, S. S. Murphree, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 298.

cantidad significativa (aproximadamente un 40% de la masa inicial del aleno) de productos no identificados cuyo espectro de RMN sugiere que se trata de estructuras poliméricas (Esquema 2.60).



Esquema 2.60

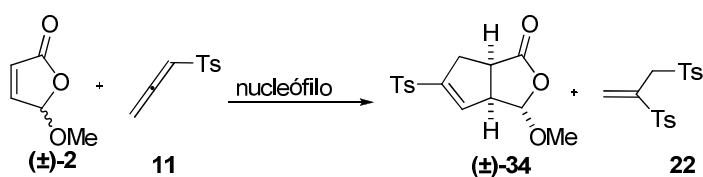
La formación del 1,2,3-trisulfonilpropano claramente demuestra que el  $p\text{Tol-SO}_2^-$  ha sido formado en el curso de la reacción, pero la vía por la cual se forma no es fácil de racionalizar. Uno de los posibles mecanismos para la formación del sulfinato, a partir del sulfonilaleno y la fosfina sería el indicado en el Esquema 2.61. Sin embargo, no fue posible aislar las sales de fosfonio que demostrarían la veracidad de la hipótesis.



Esquema 2.61

A la vista de que a partir del aleno **11** y  $\text{PPh}_3$  se genera sulfinato decidimos investigar la reacción de ( $\pm$ )-**2** con **11** en las condiciones descritas por Padwa y colaboradores, empleando THF como disolvente y  $p\text{TolSO}_2\text{Na}$  como catalizador. En estas condiciones, si bien se obtiene el aducto ( $\pm$ )-**34**, el rendimiento fue muy bajo (15%). Esto lo atribuimos a que el THF es capaz de solvatar el anión formado por adición del sulfinato al aleno disminuyendo su reactividad. Entonces pensamos en utilizar benceno pero la baja solubilidad de la sal sódica en este disolvente apolar hizo que la reacción no se produjese (o fuera extremadamente lenta). En este punto decidimos que un activante anionico podría ser la solución por lo que adicionamos éter 18-corona-6. Utilizando estas condiciones (entradas 3 y 4, Tabla 2.6), se observa que tanto la conversión del dipolarófilo (73%) como el rendimiento de ( $\pm$ )-**34** (64%) fueron sustancialmente mejorados incluso disminuyendo la cantidad de equivalentes de aleno a 1.5 y utilizando cantidades subestequiométricas de  $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$  (0.7 a 0.3 equivalentes).

Tabla 2.6 Reacciones de la furanona (±)-2 con el sulfonil aleno 11

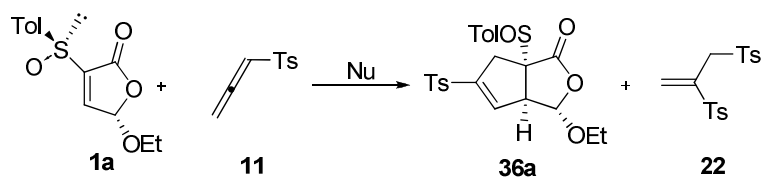


Entrada	Condiciones	Aleno (eq)	Nu (eq)	t (h)	2/34/22	Rdto 34 (%)
1	A	2.5	0.2	24	21:53:13	50
2	B	1.5	0.4	14	65:20:15	15
3	C	1.5	0.7	1	26:69:5	64
4	C	1.5	0.3	3	25:71:4	63

Condiciones A:  $\text{PPh}_3$ , benceno; B:  $p\text{TolSO}_2\text{Na}$ , THF; C:  $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$ , 18-corona-6; benceno.

El hecho de obtener únicamente el cicloaducto (±)-34 indica que la reacción de (±)-2 evoluciona con completo control de la regio- y estereoselectividad. La disposición *anti* entre el anillo de ciclopenteno y el grupo OMe sugiere, de nuevo, que la orientación de este último es la responsable del control de la estereoselectividad.

La reacción de 11 con las sulfonilfuranonas 1a y 1b, en presencia de  $\text{PPh}_3$ , se completan a temperatura ambiente en poco tiempo (de 0.5 a 1.5 horas), lo cual pone de manifiesto que el grupo sulfonilo produce un aumento considerable de la reactividad y de la proporción aducto/disulfona 22. En las reacciones de 1a con sulfonilaleno 11 y  $\text{PPh}_3$  se obtiene como único aducto 36a, el cual se aísla con rendimientos superiores al 65% (entradas 1-3, Tabla 2.7). Como puede observarse, los tiempos de reacción aumentan cuando se reduce la cantidad de  $\text{PPh}_3$  (comparar entradas 1 y 2 de la Tabla 2.7) y los rendimientos aumentan ligeramente al incrementar la proporción de aleno 11 (comparar entradas 2 y 3).

Tabla 2.7 Reacciones de la sulfinilfuranona **1a** con la alenilfenilsulfona **11**

Entrada	Aleno (eq)	Nu (eq)	disolvente	t (h)	Rdto (%)
1	1.5	PPh <sub>3</sub> (0.3)	benceno	1	<b>36a</b> (68) <sup>[d]</sup>
2	1.5	PPh <sub>3</sub> (0.4)	benceno	0.5	<b>36a</b> (65) <b>22</b> (15)
3	2.0	PPh <sub>3</sub> (0.4)	benceno	1.5	<b>36a</b> (71) <b>22</b> (21)
4	1.5	TolSO <sub>2</sub> Na (0.4)	THF	7	<b>36a</b> (40)
5	1.5	TolSO <sub>2</sub> Na (0.2) <sup>[a]</sup>	THF	1	<b>36a</b> (64) <b>22</b> (12)
6	1.5	TolSO <sub>2</sub> Na (0.4) <sup>[a]</sup>	benceno	0.5	<b>36a</b> (85)
7	1.5	TolSO <sub>2</sub> Na (0.7) <sup>[a]</sup>	benceno	0.5	<b>36a</b> (90)
8	1.5	NaNO <sub>2</sub> (1.5)	benceno	2.5	<b>36a</b> (60)
9	1.5	NaNO <sub>2</sub> (0.7) <sup>[a]</sup>	THF	1	<b>36a</b> (75)

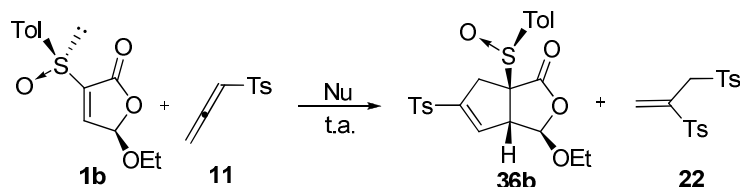
[a] éter 18-corona-6. [d] Se estimó, por <sup>1</sup>H RMN, una mezcla 87:13 de **36a** y **22** en el crudo de reacción.

Cuando se utilizó como catalizador *p*-TolSO<sub>2</sub>Na en THF (condiciones de Padwa) el rendimiento con que se aisló **36a** fue bajo (40%, entrada 4 de la Tabla 2.7), la adición del éter 18-corona-6 tiene un efecto positivo en el resultado de la reacción (comparar entradas 4 y 5). El mejor resultado se obtuvo cuando se utilizó el *p*-TolSO<sub>2</sub>Na/18-corona-6 en benceno (entradas 6 y 7), condiciones en las que el rendimiento de **36a** alcanzó el 90%. Por tanto, la influencia de las condiciones de reacción en el rendimiento del aducto con la sulfinilfuranona **1a** fue similar al observado con la furanona (±)-**2**. El uso de NaNO<sub>2</sub> como promotor nucleófilo conduce a resultados similares (Tabla 2.7, entradas 8 y 9) a los obtenidos con PPh<sub>3</sub> pero peores que los obtenidos con *p*-TolSO<sub>2</sub>Na. Como en los casos previos, la adición de éter 18-corona-6 mejoró ligeramente el resultado.

La reacción del alenilsulfona **11** con sulfinilfuranona **1b** catalizada por PPh<sub>3</sub> dio lugar a **36b** como un único cicloaducto (Tabla 2.8), el cual se aísla fácilmente pero con rendimiento moderado (42%) por cromatografía en columna. El rendimiento con que se aísla el cicloaducto **36b** es menor que el de **36a**, lo cual puede ser debido a que tanto el sustrato de partida **1b** como el aducto **36b** son menos estables en las condiciones de

reacción que los correspondientes isómeros **1a** y **36a**. La presencia de la disulfona **22** cuando se utiliza una mayor proporción **11/1** ya se observó a partir de la sulfonilfuranona **1a** y puede justificarse por la descomposición de **11** con la  $\text{PPh}_3$ .

Tabla 2.8 Reacciones de la sulfonilfuranona **1b** con la alenilfenilsulfona **11**



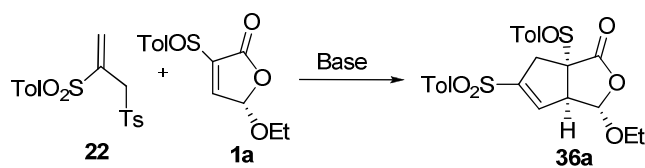
Entrada	Conds	Aleno (eq)	Nu (eq)	t (h)	Rdto (%) <b>36b</b>
1	benceno	1.5	$\text{PPh}_3$ (0.3)	1	42
2	benceno	2	$\text{PPh}_3$ (0.3)	1	40 <sup>b</sup>
3	THF	1.5	$\text{ToISO}_2\text{Na}$ (0.4)	2	47
4	benceno	1.5	$\text{ToISO}_2\text{Na}$ (0.7) <sup>[a]</sup>	1	31

[a] con 0.7 eqs de éter 18-corona-6. [b] La disulfona **22** se aisló con 39% de rendimiento

La reacción de **1b** y **11**, en THF utilizando *p*-toluensulfonato como nucleófilo (entrada 3, Tabla 2.8), da rendimientos de **36b** ligeramente superiores que con  $\text{PPh}_3$  en benceno. Sorprendentemente y en contraste con los obtenidos a partir de **1a**, en benceno/éter 18-corona-6 los rendimientos fueron más bajos (entrada 4).

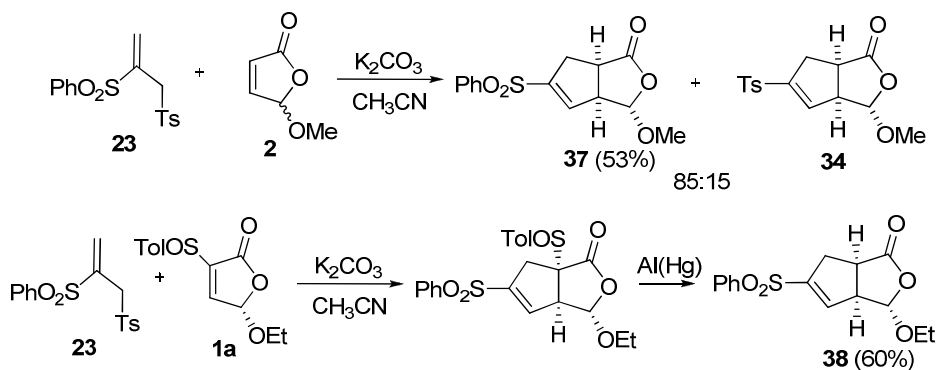
Con objeto de obtener datos que nos permitan determinar el curso de la reacción de **11** con las furanonas **1** y ( $\pm$ )-**2** para dar lugar a los aductos **36** y ( $\pm$ )-**34**, respectivamente, se llevaron a cabo distintos experimentos.

Para comprobar si el anión de la disulfona **22** era un intermedio en la reacción de la alenilsulfona **11** con furanonas en presencia de nucleófilos ( $\text{PPh}_3$  o  $\text{ToISO}_2^-$ ), tratamos la disulfona **22** con distintas bases en distintos disolventes (Tabla 2.9) y posteriormente, añadimos la furanona **1a**. Como puede verse en la Tabla 2.9, cuando las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C o a temperatura ambiente, se obtuvo el aducto **36a** con rendimientos, en general, inferiores (35-58%) a los obtenidos a partir de la alenil sulfona **11** (40-90%, ver Tabla 2.7). Las mejores condiciones de reacción fueron las de la entrada 4, utilizando carbonato de potasio como base en acetonitrilo, en las que se pudo aislar el cicloaducto **36a** con un rendimiento del 58%.

**Tabla 2.9** Reacciones del anión de la disulfona **22** con la furanona **1a**

entrada	Base	disolvente	Temperatura	Rdto %
1	NaHMDS	THF	-78	nd
2	NaH	benceno	t.a.	35
3	NaH	THF	0	50
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	58

Para comprobar cuál de los grupos arilsulfonilo de la disulfona se elimina para dar lugar a la ciclopentenarilsulfona final, se preparó la disulfona **23**, con grupos arilo diferentes. La reacción de **23** con **2** dio lugar mayoritariamente al aducto **37** con un rendimiento del 53%. La reacción de **23** con **1a** dio lugar a un aducto, el cual fue sometido a condiciones de desulfonilación con Al(Hg) para dar lugar al compuesto **38** con un 60% de rendimiento en las dos etapas. Se pudo comprobar por <sup>1</sup>H RMN que el aducto **38** no tiene grupo *p*-tolilo en posición 5 (Esquema 2.62).

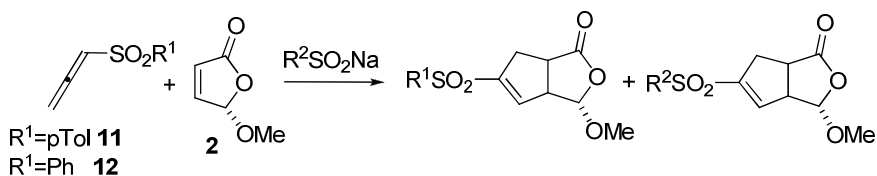
**Esquema 2.62**

Los resultados de la Tabla 2.10 y del Esquema 2.62, a pesar de que el rendimiento a partir de las disulfonas es inferior al obtenido a partir de las alenilsulfonas, apoya que el anión de la disulfona sea un intermedio de la reacción.



En otro experimento se utilizó, para activar los alenos, un sulfinato con su resto arilo diferente al de la alenilsulfona (Tabla 2.10). Para resolver el problema de solubilidad del sulfinato en benceno utilizamos dos estrategias, la primera adicionar a la mezcla de reacción en benceno éter 18-corona-6 (condiciones A). La segunda llevar a cabo la reacción de la sulfona, **2** y el arilsulfinato en un sistema bifásico (10:1) benceno/agua y utilizando como catalizador de transferencia de fase el bromuro de benciltributilamonio (condiciones B).

**Tabla 2.10** Reacciones de **2** con diferente arilalenilsulfonas (**11** y **12**) catalizadas por arilsulfinato



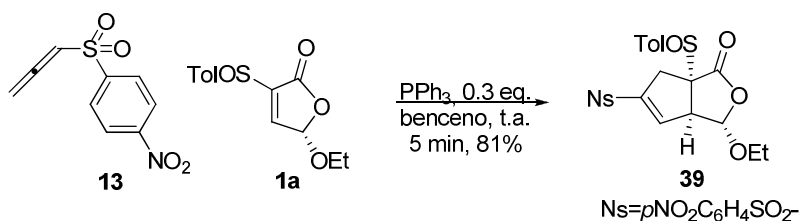
entrada	(±)-2 eq.	Eq. aleno	Eq. ArSO <sub>2</sub> Na	Condiciones	Aductos R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>
1	1	1.2 ( <b>12</b> )	0.7 (R <sup>2</sup> =Tol)	A	85:15
2	1	1.2 ( <b>11</b> )	0.7 (R <sup>2</sup> =Ph)	A	85:15
3	1	1.2 ( <b>11</b> )	0.7 (R <sup>2</sup> =Ph)	B	61:39
4	1	1.2 ( <b>11</b> )	0.3 (R <sup>2</sup> =Ph)	B	78:22

Condiciones A: Benceno y éter 18-corona-6. B- Benceno/agua 10:1 y Bn(Bu)<sub>3</sub>NBr (0.2 eq)

Como se puede ver en la Tabla 2.10, la proporción de aductos no corresponde exactamente a la proporción aleno/sulfinato utilizada en cada caso, siendo evidente que el aducto retiene predominantemente el grupo presente en el aleno. Nosotros hemos atribuido este comportamiento a los problemas de solubilidad del ArSO<sub>2</sub>Na en benceno, lo cual determina que la concentración real de sulfinato es más baja que la esperada. Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones de transferencia de fase (condiciones B en Tabla 2.10) donde presumiblemente se reducen los problemas de solubilidad, la proporción de aductos (SO<sub>2</sub>Tol/SO<sub>2</sub>Ph) fue más parecida a la proporción inicial aleno/sulfinato. Adicionalmente, este ensayo nos sirvió para poner de manifiesto que la activación del sulfinato sódico en benceno puede darse, además de por éter corona, por un agente de transferencia de fase. El hecho de poder realizar la reacción de cicloadición de alenilsulfonas con alquenos deficientes en electrones catalizadas por arilsulfinatos

con agentes de transferencia de fase dio lugar a un estudio de organocatálisis asimétrica que se verá más adelante.

Para ver la influencia que sobre la velocidad de reacción y el rendimiento del aducto tiene la capacidad de atracción de los electrones del resto arilo unido al grupo sulfonilo del aleno llevamos a cabo la reacción de **1a** con **13** en presencia de  $\text{PPh}_3$ . Como puede observarse en el Esquema 2.63 después de cinco minutos de reacción se aisló el aducto **39**, una vez purificado por cromatografía en columna, con un rendimiento del 81%. Por tanto, al aumentar la capacidad de atracción de los electrones del resto arilo unido al grupo sulfonilo del aleno, se aumenta tanto la velocidad de reacción como el rendimiento del aducto, ya que la reacción de la alenilfenilsulfona **11** y **1a** necesita 1 hora para completarse y el rendimiento del cicloaducto fue del 68%. (entrada 1, Tabla 2.7)

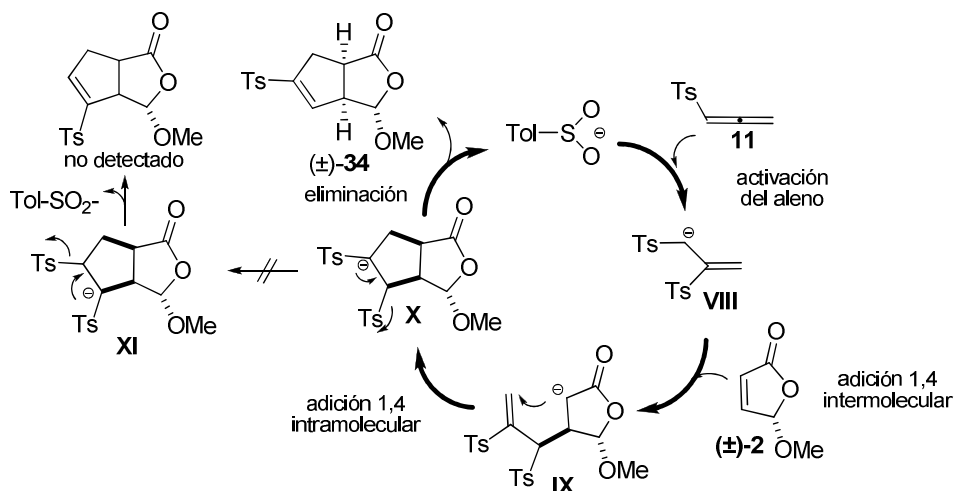


Esquema 2.63

En cambio la reacción de **13** con la furanona **2** fue completamente diferente, a los cinco minutos de reacción se observó por  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción, que la furanona **2** permanecía inalterada mientras que el aleno se había transformado en productos de descomposición. Quizá la elevada reactividad del aleno **13** frente a un dipolarófilo poco activado como **2** provoca que éste evolucione por rutas diferentes a la cicloadición.

Teniendo en cuenta que la disulfona **22** se obtiene en cantidades variables en muchas de las reacciones, los productos de descomposición de la sulfona **11** con  $\text{PPh}_3$  y los resultados recogidos en la Tabla 2.10 resulta sencillo proponer un mecanismo para la formación de los aductos ( $\pm$ )-**34** y **36**. En el Esquema 2.64 se representa el mecanismo que proponemos para la formación del aducto ( $\pm$ )-**34** cuando se utiliza  $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$  como catalizador. La adición del anión sulfinato al aleno **11** genera la especie aniónica **VIII**, que por adición 1,4 a la furanona ( $\pm$ )-**2** da lugar al enolato **IX**. Este evoluciona

intramolecularmente al ciclopentano **X** a través de una ciclación 5-*endo*-trig por ataque al doble enlace activado, seguido por la eliminación de uno de los grupos arilsulfonilo.



Esquema 2.64

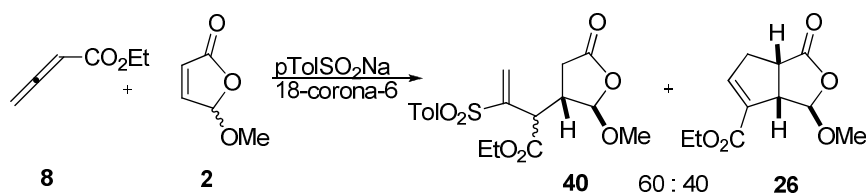
El mecanismo del Esquema 2.64 tiene en cuenta la formación de la disulfona **22** (por protonación de **VIII**), y el hecho de que se utilicen cantidades subestequiométricas de promotor (con 0.2 equiv de  $p\text{TolSO}_2\text{Na}$  es suficiente para llevar a cabo la reacción).

La formación de  $(\pm)\text{-34}$ , **22**, y **36** cuando los nucleófilos usados como promotores son diferentes al sulfonato se puede explicar por la descomposición de la alenilsulfona **11** con los nucleófilos ( $\text{PPh}_3$  o  $\text{NaNO}_2$ ), que como ya hemos visto anteriormente con la  $\text{PPh}_3$  genera  $\text{TolSO}_2^-$ .

La estereoquímica de los aductos resultantes es una consecuencia de la aproximación favorecida del anión de la disulfona (**VIII**) a la cara menos impedida de las furanonas (el grupo OR impide una de las caras del doble enlace). El fuerte carácter aceptor de Michael de las vinil sulfonas y la tendencia del grupo  $\text{ArSO}_2^-$  como grupo saliente determinan el curso de los dos siguientes pasos de reacción. El hecho de que la reacción no evolucione a través de la ruta propuesta para la cicloadición de alenoatos catalizada por fosfinas (Esquema 2.7), se puede explicar en base a que la prototropía del intermediario **X** para transformarse en **XI** sea mucho más lenta que la eliminación del grupo arilsulfonilo o, alternatively, que los dos últimos pasos del ciclo catalítico (adición de Michael intramolecular y eliminación de  $\text{ArSO}_2^-$ ) tengan lugar de manera

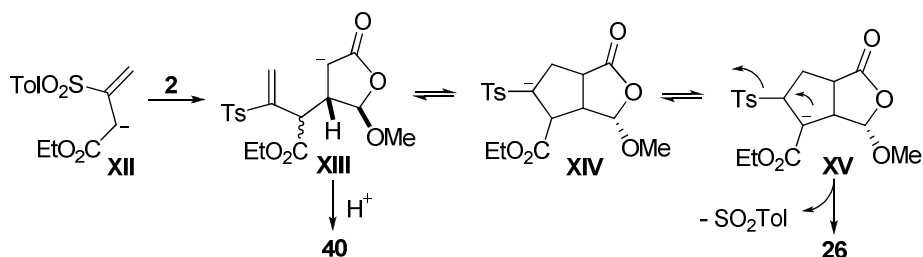
concertada. Por tanto, esto se opone a la formación de **XI** y su conversión en los biciclos 4-sulfonilados.

Con el fin de comprobar si el uso de  $\text{ArSO}_2\text{Na}$  como catalizador podría cambiar el curso de la reacción de los alenoatos con alquenos catalizadas por trifenilfosfina, estudiamos la reacción del alenoato de etilo **8** y la metoxifuranona racémica **2** en presencia de 0.7 equivalentes de sulfinato sódico y de éter corona en benceno. De la mezcla de reacción que se obtiene se pudo aislar el aducto **26** como único producto bicíclico (con menor rendimiento que con  $\text{PPh}_3$ ) y además, las lactonas monocíclicas **40** (Esquema 2.65).



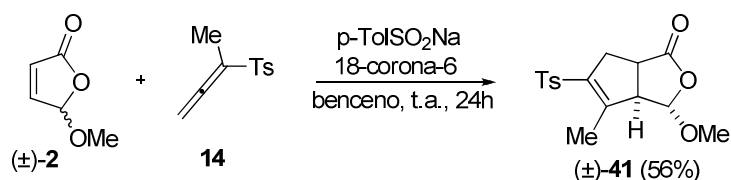
Esquema 2.65

La formación de los productos obtenidos se puede justificar como se indica en el Esquema 2.66. La reacción comienza por adición del arilsulfinato al alenoato y el anión resultante **XII** se adiciona a la furanona **2** dando lugar al enolato **XIII**, que puede evolucionar por dos vías. Por protonación conduce al aducto de Michael **40**, mientras que por adición intramolecular conduce al intermedio bicíclico **XIV**, en equilibrio con el intermedio **XV**, que evoluciona al cicloaducto **26** por eliminación del grupo tosilo. La mayor estabilidad del  $\alpha$ -sulfonil carbanión **XIV** que la de los enolatos en equilibrio (**XIII** y **XV**, ambos de similar estabilidad) determina que la migración [1,2]-H no esté especialmente favorecida, lo cual disminuye el rendimiento del aducto bicíclico **26**. Por lo tanto, es de resaltar que el intermedio **XIII** evoluciona a través de dos vías de similar importancia (60:40), y en una manera diferente a los intermedios **IX** del Esquema 2.64.



Esquema 2.66

Hasta la fecha de redacción de esta Memoria, sólo se habían descrito dos reacciones de 2-metil-2,3-butadienoatos con alquenos deficientes de electrones catalizadas por fosfinas,<sup>82</sup> y ninguna de ellas transcurre por el mecanismo propuesto para las cicloadiciones con los 2,3-butadienoatos o 2,3-pentadienoatos. Esto nos resultó sorprendente ya que, de acuerdo con el mecanismo propuesto en el Esquema 2.7, los alenoatos  $\alpha$ -sustituídos no pueden dar lugar a los ciclopentenocarboxilatos por carecer del protón necesario para la prototropía anterior a la eliminación de la fosfina. En cambio, los sulfonilalenos  $\alpha$ -sustituídos, de acuerdo con nuestra propuesta mecanística (Esquema 2.64) si reaccionarían y podrían dar lugar a ciclopentenilsulfonas con el sustituyente en el doble enlace (posición C-4 del biciclo). Para comprobar esta hipótesis decidimos estudiar la reacción de **14** con ( $\pm$ )-**2** y **1a**, usando las condiciones de reacción utilizadas con la sulfona **11**. Las reacción de **14** con ( $\pm$ )-**2** en benceno, usando  $\text{PPh}_3$  como nucleófilo no dio lugar a ningún aducto. En cambio, utilizando sulfinato en benceno y en presencia de éter 18-corona-6 dio lugar al aducto racémico ( $\pm$ )-**41** con un 56% de rendimiento después de 24 horas de reacción (Esquema 2.67).

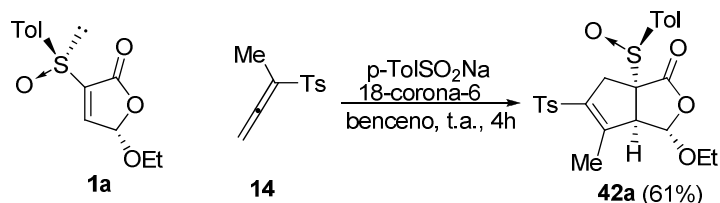


Esquema 2.67

Como era de esperar, la reactividad de **14** fue más baja que la de **11** (Tabla 2.6), posiblemente debido a que el grupo metilo provoca la disminución del carácter

<sup>82</sup>Cicloadiciones [3+2] ver: Y. Liang, S. Liu, Z-X. Yu, *Synlett* **2009**, 905. Cicloadiciones [4+2] ver Y. S. Tran, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12632.

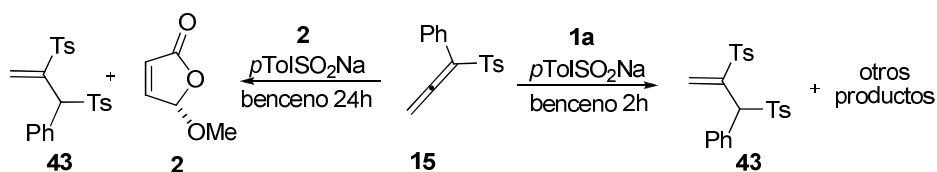
electrófilo del aleno por razones estéricas y electrónicas. Bajo las mismas condiciones, la reacción de **14** con **1a** fue completada después de 4 horas (el tiempo de reacción también es mayor que con la alenilsulfona **11**) (Tabla 2.7), dando lugar al aducto ópticamente puro **42a** con un 61% de rendimiento (Esquema 2.68)



Esquema 2.68

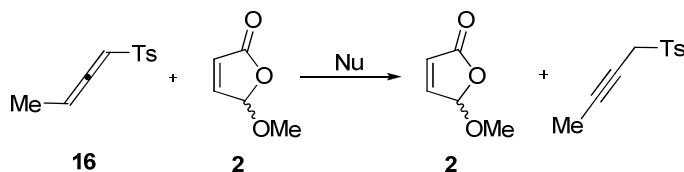
Estos resultados de nuevo evidencian la influencia positiva que ejerce del grupo sulfinilo en la reactividad de la furanona. La estereoselectividad fue completa en ambos casos, lo que sugiere que la configuración de C-5 en el anillo de furanona es responsable de la total selectividad facial observada en estas reacciones. También se estudió la reacciones de **14** y **1b** pero no pudo aislarse ningún cicloaducto, lo cual era de esperar teniendo en cuenta los largos tiempos de reacción requeridos y la fácil descomposición de la furanona **1b**.

El sulfonil aleno **15** no dio lugar a los cicloaductos esperados con las furanonas **1a** ni con **2**. (Esquema 2.69). En las reacciones de **15** atribuimos el mal resultado a la baja reactividad del anión procedente de la adición del sulfinato a **15** y el sulfinato ya que en ambos casos se pudo detectar y aislar una gran cantidad del compuesto **43** (producto de protonación del anión). La baja reactividad del anión se puede deber a la altísima estabilidad por tratarse de un anión bencílico, alílico y  $\alpha$ -sulfonílico y además muy impedido estéricamente. Adicionalmente la furanona **1a** se descompuso mientras que la furanona **2** permaneció inalterada (Esquema 2.69).



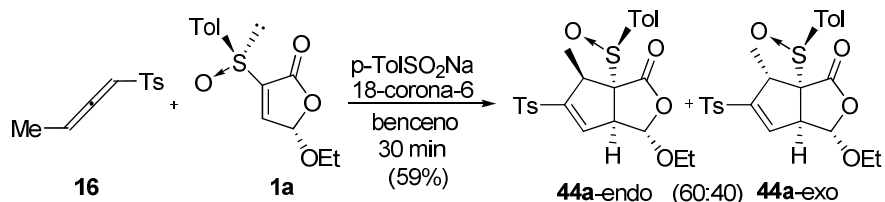
Esquema 2.69

A continuación, estudiamos el comportamiento de los sulfonilalenos  $\gamma$ -sustituidos **16-19** frente a las furanonas **1a** y **2**. En la reacción del aleno metil sustituido **16** con ( $\pm$ )-**2** no se obtuvieron los aductos esperados, con independencia del promotor utilizado ( $\text{PPh}_3$  ó  $p\text{TolSO}_2\text{Na}$ ). Con  $p$ toluensulfonato sódico en THF se recuperó la furanona **2** inalterada pero el aleno de partida, fue isomerizado en su mayor parte al 4- $p$ -tolilsulfonil-2-butino (Esquema 2.70).



Esquema 2.70

La reacción de **1a** con **16** catalizada por  $\text{PPh}_3$  dio lugar a una mezcla compleja de reacción después de tiempos de reacción largos, de la cual se recuperó el aleno inicial (parcialmente isomerizado al alquino) mientras que la furanona **1a** se descompuso. Cuando la reacción se llevó a cabo en benceno, con sulfonato y éter 18-corona-6 se obtuvo, después de treinta minutos, una mezcla 60:40 de los aductos **44a-endo** y **44a-exo**, epímeros en C-6 (Esquema 2.71), que pudieron separarse por cromatografía en columna.

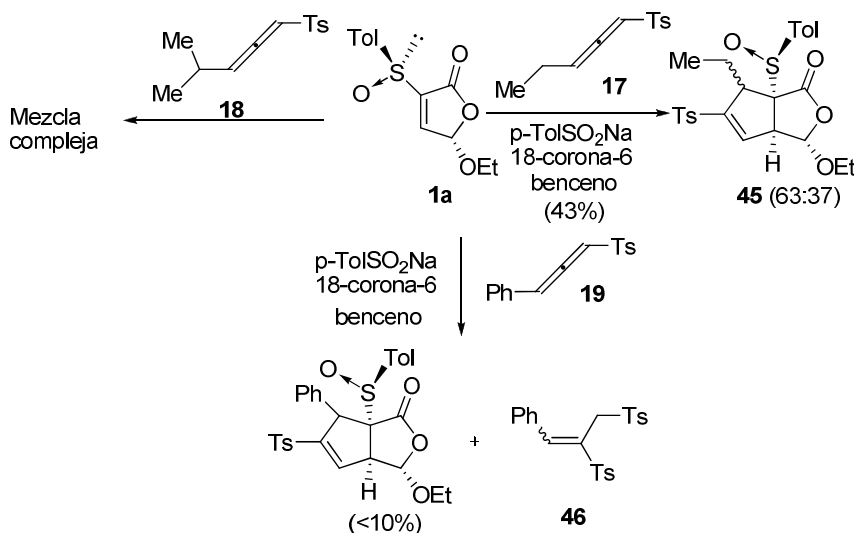


Esquema 2.71

El tiempo de reacción de **16** con **1a** (30 minutos), fue menor que el requerido para la alenilsulfona **14** en la que el metilo está en posición geminal al grupo sulfonilo (4 h, Esquema 2.68). Esto revela que la reactividad de **16** es mayor que la de **14**, lo cual podía esperarse por razones de impedimento estérico. El hecho de que ( $\pm$ )-**2** no reaccione con **16** a pesar de que es mas reactivo que **14**, se puede racionalizar admitiendo que la isomerización de **16** al correspondiente alquino (no reactivo) es más rápida que la reacción de cicloadición con la furanona **2**, menos reactiva que **1a**.

La reacción de la sulfona **16** con la sulfinilfuranona **1b** no tuvo éxito debido a la descomposición de **1b**, como ocurre con otras alenilsulfonas poco reactivas que requieren tiempos de reacción largos.

A la vista de la pobre estereoselectividad de la reacción del Esquema 2.71 pensamos que quizá la utilización de un sulfonilaleno con un grupo más voluminoso en  $\gamma$  podría dar mejores resultados. Por ello decidimos estudiar las reacciones de **1a** con los alenos **17**, **18** y **19** con grupos etilo, isopropilo y fenilo, respectivamente, en las condiciones de reacción que hubieran dado los mejores resultados con otras alenilsulfonas. Los resultados obtenidos se resumen en el Esquema 2.72.



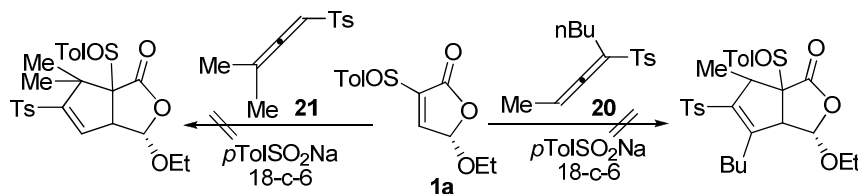
Esquema 2.72

El crudo de reacción obtenido con el aleno **18** (i-Pr) es complejo y por  $^1\text{H}$  RMN, no se observaron los productos de partida ni posibles aductos. La reacción de **19** (R=Ph) con **1a** bajo las condiciones normales de reacción dio lugar a un crudo de reacción muy complejo en el que se pudo identificar un posible aducto de reacción en muy pequeña proporción y como producto mayoritario la disulfona correspondiente a la adición de sulfinato al aleno **19**. Por tanto, desgraciadamente el incremento de volumen del sustituyente en  $\gamma$  no tuvo efecto positivo notable en la diastereoselectividad de la reacción, y se observó un efecto negativo en el rendimiento de los aductos. Así, el rendimiento del aducto **36a** formado a partir del tosialeno no sustituido **11** (R=H) fue del 90%, mientras que con los alenos  $\gamma$  sustituidos los rendimientos fueron del 59%



(R=Me), del 43% (R=Et) y menor del 10% (R=Ph), sin que pudiera aislarse el aducto cuando el sustituyente era isopropilo.

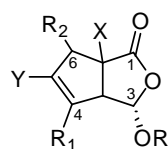
Con el fin de determinar si los sulfonilalenos con dos sustituyentes en el resto alénico reaccionaban con las furanonas y obtener aductos más sustituidos en un solo paso, intentamos la reacción de los alenos **20** ( $\alpha,\gamma$ -sustituido) y **21** ( $\gamma,\gamma$ -sustituido) con la furanona **1a**, por ser con la que mejores resultados había proporcionado, pero con ninguno de ellos pudieron obtenerse productos de cicloadición (Esquema 2.73).



Esquema 2.73

### 3.2.1. Determinación de las estructuras

Las estructuras de las olefinas monosustituidas 3-alkoxi-1-oxotetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furano de los aductos ( $\pm$ )-**34**, **36a**, **37**, **38** y **39**, ( $\pm$ )-**41**, **42a**, **43a-endo**, y **43a-exo** fueron determinadas por sus datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de protón y carbono (Tabla 2.11).

Tabla 2.11 Datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN.

Nº	X	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	C1	C3	C3a	C4	C5	C6	C6a
(±)-34	H	Me	H	H	Ts	177.8	105.4	53.8	136.7	[a]	34.8	41.3
36a	SOTol	Et	H	H	Ts	171.9	103.8	55.6	135.3	[a]	33.2	72.7
36b	SOTol	Et	H	H	Ts	172.3	105.3	51.7	136.3	[a]	39.0	75.7
(±)-41	H	Me	Me	H	Ts	178.0	104.7	59.6	[b]	[a]	36.9	38.4
42a	SOTol	Et	Me	H	Ts	172.1	103.3	60.7	[b]	[a]	35.6	69.7
43a-endo	SOTol	Et	H	Me	Ts	169.1	103.8	54.1	135.4	[a]	41.6	76.3
43a-exo	SOTol	Et	H	Me	Ts	170.8	103.9	52.9	135.5	[a]	47.3	74.0
37	H	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Ph							
38	H	Et	H	H	SO <sub>2</sub> Ph							
39	H	Et	H	H	Ns							

Tabla 2. 12 Datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN.

Nº	X	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	H3	H3a	H4 (5)	H6	H6a
(±)-34	H	Me	H	H	Ts	5.28	3.59	6.60	2.97 2.85	3.37
36a	SOTol	Et	H	H	Ts	5.45	3.68	6.48	3.20 2.51	---
36b	SOTol	Et	H	H	Ts	5.11	3.70	6.57	3.40	----
(±)-41	H	Me	Me	H	Ts	5.26	3.44	---	2.96	3.18
42a	SOTol	Et	Me	H	Ts	5.42	3.69	---	3.17 2.60	---
43a-endo	SOTol	Et	H	Me	Ts	5.29	3.96	6.30	3.41	----
43a-exo	SOTol	Et	H	Me	Ts	5.02	3.43	6.57	3.48	---
37	H	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Ph					
38	H	Et	H	H	SO <sub>2</sub> Ph					
39	H	Et	H	H	Ns					

La posición del enlace C=C y del grupo sulfonilo no fue fácil de asignar debido a que las señales de  $^1\text{H}$  RMN son complejas y los valores de constante de acoplamiento alílico, homoalílico y vecinal  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  son muy similares en estos sistemas. Así que los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  no nos permitieron asignar inequívocamente las señales por lo que debimos recurrir a experimentos bidimensionales NOESY y COSY cuyos efectos principales se muestran en la Figura 2.9. El efecto NOESY (pero no COSY) entre el protón acetálico H-3 y los sustituyentes en C-4 (H ó Me) en los aductos primarios, nos permitió establecer la posición del doble enlace y del grupo tosilo en los sistemas bicíclicos.

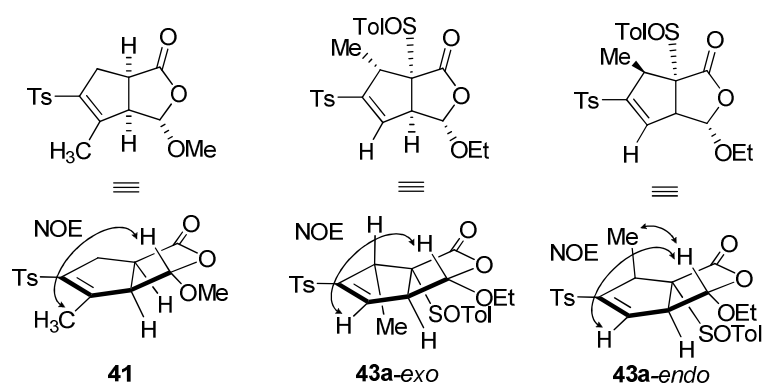


Figura 2.9

La difracción de rayos X del producto obtenido por desulfonilación y posterior hidrogenación catalítica del aducto **36a** confirma la posición del grupo *p*-tolilsulfonilo.

La disposición *trans* del grupo OR presente sobre el anillo de furanona y el anillo de ciclopenteno se deduce, como en los 3,3a,6,6a-tetrahidro-1-oxo-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4carboxilatos de etilo, del valor de la  $J_{3,3a}$  (menor de 2.2 Hz). La tensión que presentaría el aducto si la fusión de los dos anillos fuera *trans* descarta una disposición *trans* de H<sub>6a</sub> y H<sub>3a</sub>. La estereoquímica del C-6 de los aductos **43a** se asignó por la ausencia (**43a-exo**) o presencia (**43a-endo**) de NOE entre el Me en C-6 y H-3. La estereoquímica del isómero *exo* se confirmará más adelante.

### 3.2.2. Curso estereoquímico

Las cicloadiciones de las alenilsulfonas a las furanonas **1a,b** y **2**, como sucedía con los alenoatos, tienen lugar exclusivamente por la cara opuesta a la que soporta el grupo OR (OMe o OEt) en posición 5 del anillo de furanona. La completa estereoselectividad facial obtenida con las alenilsulfonas se puede justificar como en las cicloadiciones con los alenoatos (ver apartado 3.1 Cicloadiciones [3+2] de alenoatos catalizadas por fosfinas.).

Sin embargo, la endo/exo selectividad observada en las reacciones de **1a** con las alenilsulfonas sustituidas en posición  $\gamma$  **16** (60:40) o **17** (63:37) es baja, lo que contrasta con la total endo selectividad observada en las reacciones de **1a** con los alenoatos de etilo y sustituidos **9** y **10**.

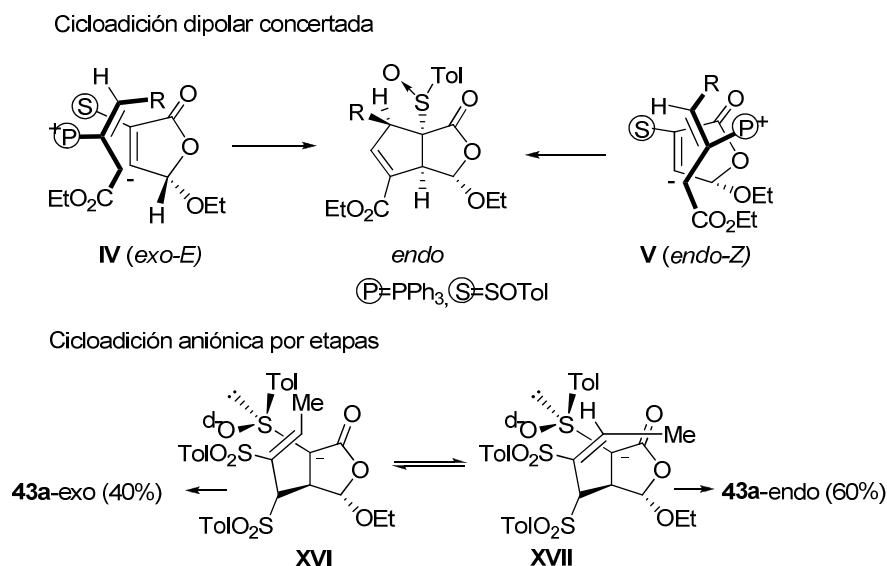


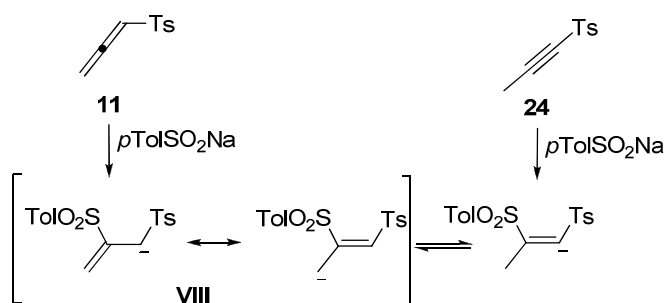
Figura 2.10

Ambas reacciones no son del todo comparables puesto que en la reacción de Lu el alenoato da lugar a una especie dipolar que evoluciona por medio de una cicloadición concertada, en cambio los sulfonil alenos dan lugar a especies aniónicas, las cuales evolucionan por adición conjugada y posterior ciclación. En la reacción concertada la configuración de los centros creados solo depende de la geometría del dipolo y de la cara y el modo de aproximación (endo/exo), en cambio en la cicloadición por etapas, después de la adición conjugada, los posibles intermediarios **XVI** y **XVII** posiblemente estén

en equilibrio y ambos evolucionen hacia los productos bicíclicos. La formación del aducto *endo* como mayoritario se justifica porque el intermedio **XVII** está favorecido con respecto a **XVI**, debido a que este último está desestabilizado por la interacción Me/SOTol (Figura 2.10).

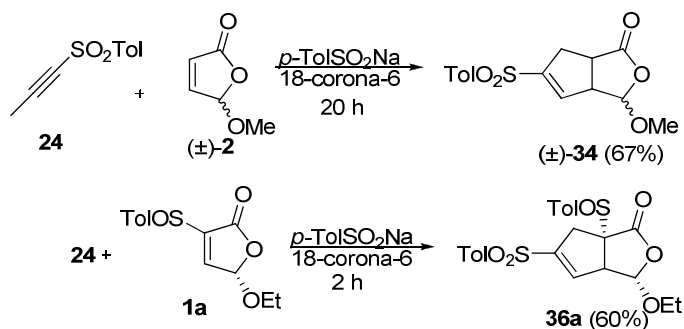
### 3.2.3. Cicloadiciones con sulfonilalquinos

La cicloadición [3+2] de alenoatos catalizada por fosfinas ha sido también descrita utilizando alquilcarboxilatos conjugados como precursores de dipolos de tres carbonos,<sup>7,22,23,31d,37</sup> observándose un comportamiento similar aunque no idéntico al de los alenos. Aunque la sulfinilfuranona **1a** con el 2-butinoato de metilo/ $\text{PPh}_3$  no dio lugar al cicloaducto esperado, decidimos comprobar si la cicloadición aniónica también podía llevarse a cabo a partir de las alquilsulfonas isómeras de las alenilsulfonas. Como se ve en el Esquema 2.74 el intermedio **VIII** puede formarse a partir del sulfonilacetileno por adición conjugada del anión sulfinato y posterior 1,3-prototropía.



Esquema 2.74

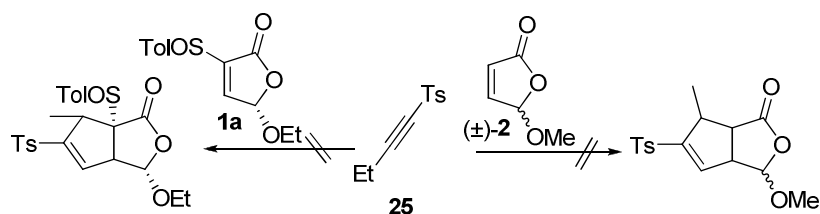
Las reacciones del sulfonilalquino **24** con los dipolarófilos **2** y **1a**, en las condiciones estándar (Esquema 2.75), dieron mezclas de las que se pudieron aislar los aductos **34** y **36a** con rendimientos del 67 y 60% respectivamente. El mayor rendimiento del aducto **34**, a pesar que, frente a **24**, la reactividad de **1a** es mayor que de **2**, puede justificarse teniendo en cuenta que la furanona sin sulfinilo, al ser menos reactiva, da lugar a un número menor de reacciones secundarias. No obstante la mayor estabilidad del aducto **34**, puede también contribuir a explicar esta diferencia de comportamiento.



Esquema 2.75

La obtención del aducto **36a** en la reacción indicada en el Esquema 2.75, contrasta con el resultado negativo obtenido en la reacción de **1a** y el 2-butinoato de metilo en presencia de  $\text{PPh}_3$ .

A la vista del buen resultado obtenido con la alquínilsulfona **24** como reactivo que aporta 3 átomos de C en las reacciones de cicloadición [3+2] para dar ciclopentenos (estudiadas en este capítulo), se preparó la sulfona **25** con el fin de comprobar si a partir de las alquínilsulfonas se podían obtener los biciclos 6-metil sustituidos con mejor rendimiento y estereoselectividad que a partir de las alenilsulfonas. Sin embargo, las furanonas **1a** y **2** con el 1-tosilbut-1-ino (**25**), en las condiciones normales de reacción, no dieron lugar a los aductos esperados (Esquema 2.76).



condiciones: benceno,  $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$  (0.7eq), 18-corona-6 (0.7eq).

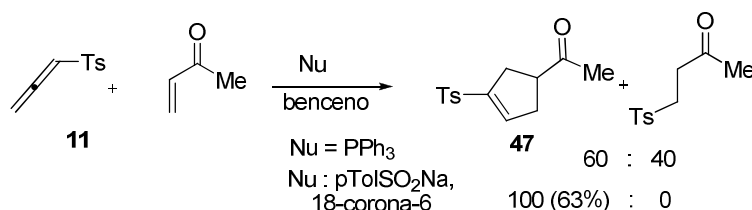
Esquema 2.76

En el crudo de ambas reacciones se observó el sulfonilacetileno inalterado pero no las furanonas de partida. Esta baja reactividad frente al sulfinato puede deberse al incremento de volumen cerca de la posición que sufre el ataque y en la trayectoria de aproximación del nucleófilo.

### 3.2.4. Cicloadiciones con otros dipolarófilos

A pesar de que las cicloadiciones de sulfonilalenos a enlaces C=X (X = C ó N) pueden ser un buen método para sintetizar anillos de cinco miembros, estas reacciones han sido muy poco estudiadas. En nuestro conocimiento, solo existen los antecedentes del grupo del profesor Padwa.<sup>46</sup> En estas reacciones los componentes que aportan dos carbonos (dipolarófilo) son alquilvinilcetonas y el acrilonitrilo, además de un ejemplo descrito recientemente por Robina y colaboradores<sup>47</sup> en el que se utilizan tosyliminas como dipolarófilos (se obtiene pirrolinas). En este punto creímos de interés determinar el alcance y limitaciones de la reacción de sulfonilalenos con furanonas, catalizada por nucleófilos (PPh<sub>3</sub> ó *p*TolSO<sub>2</sub>Na/éter 18-corona-6) por lo que decidimos estudiar estas reacciones con otros dipolarófilos deficientes en electrones.

En primer lugar estudiamos la reacción de la metilvinilcetona con **11** en las condiciones indicadas en el Esquema 2.77. La reacción en las condiciones clásicas de Lu (PPh<sub>3</sub>) dio lugar a una mezcla formada por el cicloaducto **47** y el producto de adición conjugada del sulfonato a la cetona (4-tosilbutan-2-ona<sup>83</sup>), además de una pequeña cantidad de disulfona **22**. Sin embargo, cuando se utiliza *p*TolSO<sub>2</sub>Na y éter corona, la reacción da menos productos secundarios, no se observa la β-sulfonilcetona ni de disulfona y el cicloaducto **47** pudo aislarse con un 63% de rendimiento.



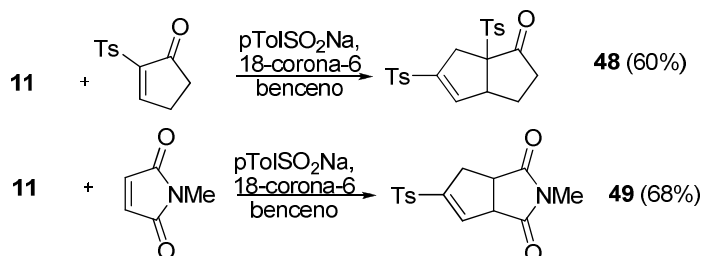
Esquema 2.77

El ciclopenteno **47** junto con la 5-(fenilsulfonil)-5,6-heptadien-2-ona fueron aislados por Padwa a partir de los compuestos del Esquema anterior. La proporción de ambos productos depende del aditivo usado. Así, utilizando como promotor PhSO<sub>2</sub>Na 5 mol %, en THF después de 14 horas,<sup>46</sup> se aísla **47** y la heptadienona en 51 y 25% de rendimiento, respectivamente; mientras que el PhSO<sub>2</sub>Li da una mezcla 1:1 de ambos compuestos, y con nitrito sódico como nucleófilo el rendimiento de la heptadienona fue

<sup>83</sup> B. Sreedhar, M. A. Reddy, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 1949.

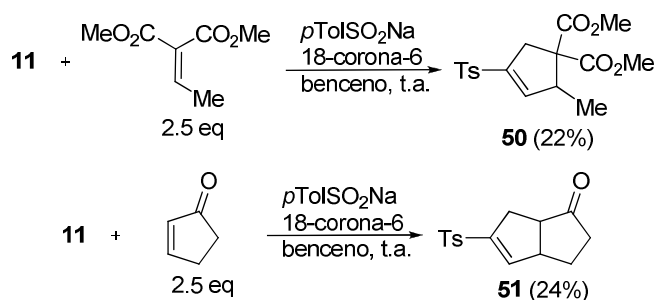
del 8%. Por tanto, la diferencia más notable entre los resultados descritos por Padwa y los obtenidos por nosotros esta en los productos secundarios.

Otros dipolarófilos que reaccionaron con el aleno **11** para dar el ciclopenteno esperado con rendimiento moderado fueron la *N*-metilmaleimida y la 2-tosilciclopent-2-enona (Esquema 2.78).



Esquema 2.78

El etilidenmalonato de dimetilo y la 2-ciclopentenona mostraron muy baja reactividad ante el aleno **11**. Variando ligeramente las condiciones estándar de reacción (2.5 equivalentes de dipolarófilo) pudieron aislarse, de crudos con gran cantidad de productos de descomposición del aleno, los correspondientes aductos con rendimiento bajos.



Esquema 2.79

Otros dipolarófilos que no dieron los productos esperados se encuentran recogidos en la Figura 2.11.



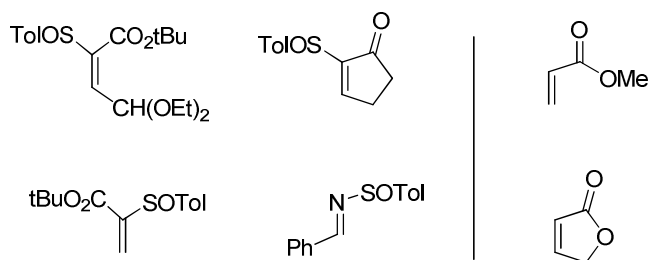


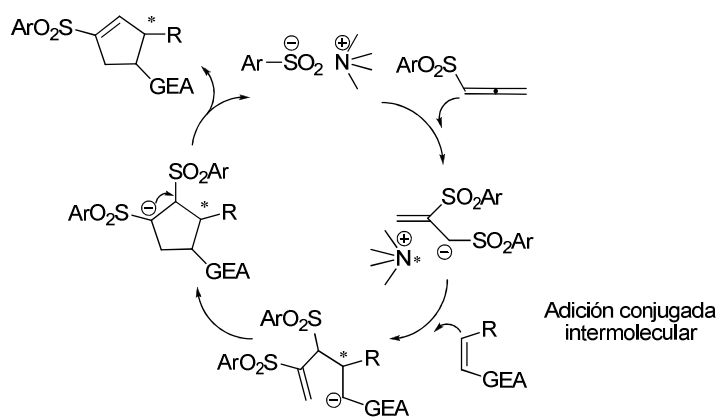
Figura 2.11

Cabe destacar que los dipolarófilos que dan los mejores resultados son olefinas 1,2-diactivadas (maleimida) y *gem*-diactivadas cíclicas (tosilciclopentenona) ó olefinas monoactivadas terminales (metil vinil cetona). Otros típicos dipolarófilos como acrilatos (monoactivado terminal), crotonatos, fumarato o maleato no dieron lugar a los aductos esperados y en todos los casos se observa la descomposición del aleno **11**.

Los resultados obtenidos en los ensayos realizados con la aleniltolilsulfona **11** y los distintos alquenos en benceno y con  $\text{ToISO}_2\text{Na}$ , nos permiten deducir que un buen dipolarófilo en estas reacciones será el que sea capaz de reaccionar con el carbanión formado por adición del sulfinato al aleno y no sufra con facilidad la polimerización aniónica o la adición conjugada del promotor.

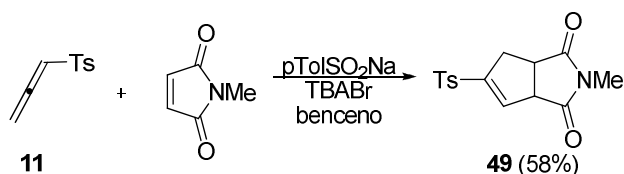
### 3.2.5. Cicloadiciones de tosialenos catalizadas por agentes de transferencia de fase quirales.

A la vista del resultado obtenido en la reacción de la furanona **2** con la alenilsulfona **11**, en una mezcla 10:1 de benceno:agua,  $\text{ToISO}_2\text{Na}$  como promotor y como catalizador de transferencia de fase (CTF), el bromuro de tetrabutilamonio (TBABr) en cantidades subestequiométricas (40%) (entradas 3 y 4 de la Tabla 2.10), nos planteamos utilizar un catalizador de transferencia de fase quiral para desarrollar la versión asimétrica de este tipo de cicloadiciones. El CTF quiral puede actuar de contranión del anión de la disulfona y permanecer próximo al mismo induciendo quiralidad en la etapa de adición conjugada intermolecular, la cual determina la configuración de los centros quirales del producto final (Esquema 2.80).



Esquema 2.80

Se escogió la *N*-metilmaleimida como dipolarófilo para estudiar la reacción con la alenilsulfona **11** en condiciones de transferencia de fase, por ser un producto comercial, que da un rendimiento aceptable del cicloaducto y pocos productos secundarios. La reacción del tosilaleno **11** con la *N*-metilmaleimida, TolSO<sub>2</sub>Na y TBABr dio lugar, en 1 hora, al cicloaducto (**49**) con un 58 % de rendimiento (Esquema 2.81).



Esquema 2.81

En primer lugar se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente utilizando el bromuro de O-alil-N-(9-antracenilmetil)chinconidinio (**52a**, Figura 2.11) como catalizador y en distintos disolventes pero la reacción solo tuvo lugar en benceno, tolueno y diclorometano, obteniéndose unos rendimientos en torno al 60%. y con unos excesos enantioméricos bajos pero prometedores (Tabla 2.13).

Tabla 2.13 *ee* de **49** en distintos disolventes

Entrada	Condiciones	Cat. <b>52a</b> (% mol)	<i>ee</i> <b>49</b>
1	t.a. benceno	20	30
2	t.a. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	18
3	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	10	34

Para los primeros ensayos utilizamos los catalizadores derivados de cinchonidina y quinina indicados en el apartado a) de la Figura 2.12, ya que han demostrado tener gran capacidad de inducción asimétrica y, además son comercialmente disponibles.

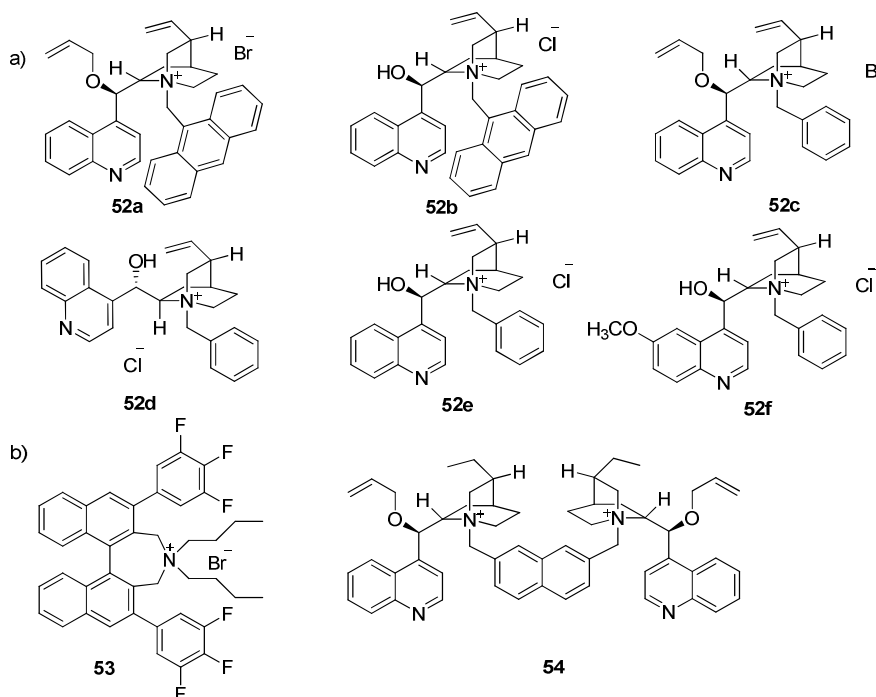


Figura 2.12

En las condiciones que con el CTF **52a** se obtiene mayor *ee*, (10% de **52a** en benceno:agua (5:1) y a temperatura ambiente), llevamos a cabo el barrido de catalizadores de transferencia de fase quirales. Con los derivados de la cinchonidina (Tabla 2.14) se llegó a obtener un exceso enantiomérico del 40% empleando el catalizador **52e**, pero cualquier intento de mejorar el exceso enantiomérico no tuvo éxito. Tampoco se mejoró el *ee* con el catalizador dimérico de cinchona (**54**) (apartado

b, Figura 2.12) ni con el de tipo Maruoka (**53**), a pesar que los resultados descritos con este último cuando se utiliza como catalizador de transferencia de fase son buenos.

**Tabla 2.14** *ee* de **49** con distintos catalizadores.

Entrada	Condiciones	C.T.F.	<i>ee</i>
<b>1</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52a</b> 10%	34
<b>2</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52b</b> 10%	30
<b>3</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52c</b> 10%	27
<b>4</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52d</b> 10%	-26
<b>5</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52e</b> 10%	40
<b>6</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>52f</b> 10%	23
<b>8</b>	0° C, tolueno,	<b>52e</b> 20%	40
<b>9</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>53</b> 10%	-14
<b>10</b>	t.a. benceno H <sub>2</sub> O	<b>54</b> 10%	-

Un dato a destacar de los resultados recogidos en la Tabla 2.14 es que la configuración de los centros quirales formados depende de la configuración del C que soporta el OR (R=H, alilo) más que del grupo unido al N de la sal de amonio o al oxígeno, puesto que en todos los catalizadores con dicho carbono de configuración *R* se obtiene mayoritariamente **49** mientras que con el catalizador **52d**, con la configuración *S*, se obtiene como mayoritario su enantiómero *ent*-**49**.



#### 4. Transformaciones de los cicloaductos.

Como ya se ha indicado en la introducción de este capítulo, las 3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]furan-1-onas con grupos carboxilato o arilsulfonilo pueden ser intermediarios valiosos en síntesis asimétrica de compuestos cuya estructura contenga anillos ciclopentánicos. Para explorar las posibilidades sintéticas de los cicloaductos obtenidos a partir de furanonas y alenos se han realizado una serie de transformaciones sintéticas que se pueden dividir en tres grupos. El primero trata de las reacciones de reducción, tanto de los grupos de azufre y oxígeno (sustitución de los grupos sulfinilo, sulfonilo y alcoxilo por hidrógeno) como de hidrogenación del enlace C=C del carbociclo. El segundo grupo lo forman reacciones de adición conjugada de nucleófilos, las cuales se espera que transcurran con alta estereoselectividad dada la estructura bicíclica de los sustratos, ya que existe una diferencia notable de impedimento entre las cara del doble enlace (cara interna del biciclo o lado cóncavo y la cara externa o lado convexo, ver Figura 2.13). Tanto las hidrogenaciones catalíticas, como las adiciones de Michael, se estudiarán con cicloaductos procedentes de alenoatos (etoxicarbonilo en C-4) y alenilsulfonas (arilsulfonilo en C-5), ya que la posición del grupo electrón atrayente (GEA) puede afectar a la estereoselectividad de las adiciones sobre el doble enlace.

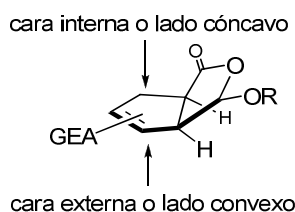


Figura 2.13

El tercer grupo de transformaciones consta de reacciones de apertura del anillo de furanona de algunos de los compuestos saturados obtenidos en las transformaciones anteriores, lo que permite obtener ciclopentanos enantioméricamente puros con gran diversidad funcional de forma regio- y estereoselectiva.

## 4.1. Reacciones de reducción de los cicloaductos

### 4.1.1. Reacciones de desulfinilación.

Los numerosos antecedentes bibliográficos de utilización de 5-alcoxifuran-2(5H)-onas en síntesis<sup>84</sup> avalan la utilidad sintética de los cicloaductos obtenidos a partir de las sulfinilfuranonas enantioméricamente puras **1a** y **1b**. En casi todos los casos la eliminación del auxiliar quiral puede realizarse fácilmente sin que se afecten otras funciones o centros quirales de los cicloaductos.

Para la ruptura del enlace C-S existen una gran variedad de reactivos<sup>85</sup> de los que cabe destacar el níquel Raney,<sup>86</sup> metales como sodio o litio en disolución de amoniaco, hidruro de estaño, amalgamas de aluminio [Al(Hg)<sup>87</sup>] o de sodio [Na(Hg)<sup>88</sup>] y boruros de metales de transición, como níquel (Ni<sub>2</sub>B utilizado para eliminar tioéteres) o cobalto. Otros reductores descritos en la bibliografía para este fin son yoduro de samario (SmI<sub>2</sub>),<sup>89</sup> ditionito sódico (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>),<sup>90</sup> y zinc/cloruro amónico (Zn/NH<sub>4</sub>Cl),<sup>91</sup> así como hidrogenación catalizada por paladio o platino (Pd/C, PtO<sub>2</sub> ó Pt/S<sub>2</sub>C).<sup>92</sup> Aunque ninguno de ellos es de aplicación general, el níquel Raney, en sus diferentes preparaciones, es el reactivo más utilizado. El reductor y las condiciones de reacción a utilizar en cada caso dependen de distintos factores, como el estado de oxidación del azufre, los sustituyentes de éste y la existencia de otros grupos funcionales en la molécula.

Con estos antecedentes y teniendo en cuenta que nuestros compuestos a desulfinilar poseen en su estructura, además del grupo sulfinilo, un anillo de furanona y

<sup>84</sup> B. M. Trost and M. L. Crawley, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2237

<sup>85</sup> Para una revisión de los métodos habituales de desulfuración ver: a) P. Caubère and P. Coutrot. en: B.M. Trost and I. Fleming, Editors, *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 8, Pergamon Press, Oxford (1991), pp. 835–870 b) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: "Oxidizing and Reducing Agents"*; Ed. Burke, S.D. y Danheiser, R.L.; Ed. Wiley, **1999**.

<sup>86</sup> a) H. Hauptmann, W.F. Walker, *Chem. Rev.*, **1962**, 62, 347. b) L. K. Keefer, G. Lunn, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 459.

<sup>87</sup> a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1345. b) G.H. Posner, M. Hulce, J. P. Mallamo, S. A. Drexler, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5244. c) G. H. Posner, J. P. Mallamo, M. Hulce, L.L. Frye, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4180.

<sup>88</sup> C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10547 y ref. allí citadas.

<sup>89</sup> G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1135.

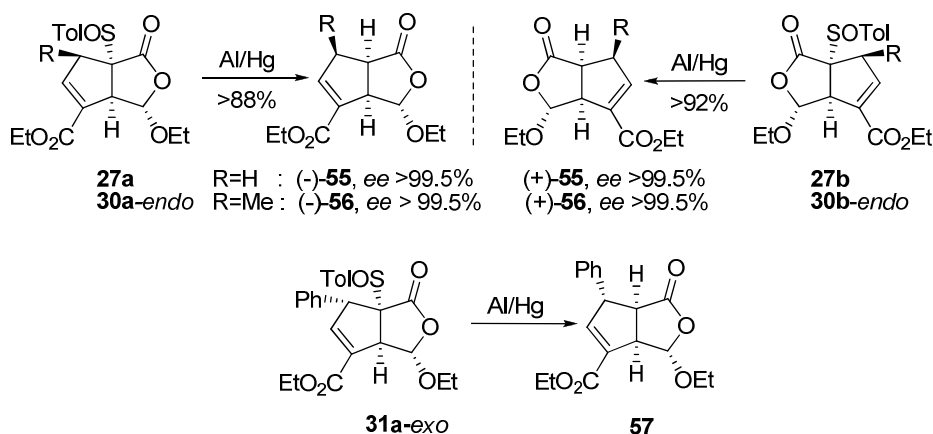
<sup>90</sup> J. Bremner, M. Julia, M. Launay, J.-P. Stacino, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3265.

<sup>91</sup> a) G. A. Russell, G. J. Mikol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5498. b) R. A. Holton, R. M. Kennedy, H.-B. Kim, M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1597. c) R.A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kennedy, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2317.

<sup>92</sup> a) *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1; Fieser & Fieser; John Wiley & Sons, New York, **1967**, pp 892. b) F.S. Dovell, H. Greenfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2767.

un doble enlace C=C, decidimos evaluar en principio la eficacia de la amalgama de aluminio. Como antecedente, se había llevado a cabo la desulfinilación de cicloaductos de sulfinilfuranonas **1ab** con algunas nitronas (3a-*p*-tolilsulfiniltetrahidrofuro[3,4-*d*]isoxazol-4(2*H*)-onas), en condiciones de reacción muy suaves y con buen rendimiento.<sup>93</sup>

Los 6a-*p*-toluensulfinil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-onas-4-carboxilatos de etilo **27a**, **27b**, **30a-endo**, **30b-endo** y **31-exo** fueron fácil y eficientemente desulfinilados con amalgama de aluminio a temperatura ambiente, siguiendo el método descrito por el grupo del profesor Corey.<sup>87a</sup> Así pudieron obtenerse los dos enantiómeros de los compuestos **55**, **56** y el compuesto **57** (Esquema 2.82) con rendimientos superiores al 88%. Los buenos rendimientos con que se obtienen los 6-metil- y 6-fenilderivados parecen indicar que esta reacción no es muy sensible a impedimentos estéricos, pues si bien los aductos **29** presentan un grupo poco voluminoso (Me) en el carbono contiguo al que soporta el grupo sulfinilo, el aducto **31a** presenta un fenilo en cis respecto a dicho grupo.



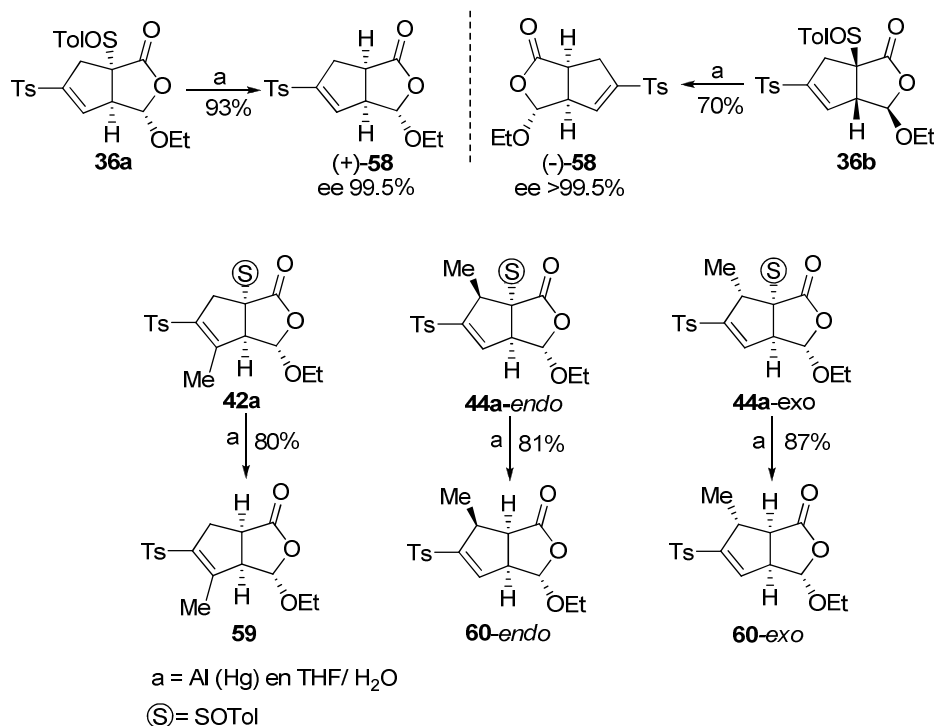
Esquema 2.82

Por tanto los compuestos **1a** y **1b** se pueden considerar equivalentes sintéticos ópticamente puros de la furanona ( $\pm$ )-**2**, ya que es posible quitar el auxiliar quiral sin que afecte a otras funciones o centros quirales de los aductos. Aunque es de señalar que el grupo sulfinilo no solo actúa como auxiliar quiral, su presencia aumenta la reactividad del doble enlace y la estereoselectividad de algunas cicloadiciones y hace posibles otras.

<sup>93</sup> J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825.



En un principio se pensó que la desulfonilación de los aductos procedentes de las alenilsulfonas podría dar más problemas que los cicloaductos del Esquema 2.82, por tratarse de compuestos con ambas funciones sulfóxido y sulfona. Sin embargo la desulfonilación de los 5-sulfonil bicíclo **36a**, **36b**, **42a**, **44a-endo** y **44a-exo** también se llevó a cabo fácilmente con amalgama de aluminio, con rendimientos superiores al 80%, excepto para **36b** (Esquema 2.83).



Esquema 2.83

La desulfonilación de **36a** y **36b**, como era de esperar dio los enantiómeros (+)-**58** y (-)-**58**, respectivamente, con altísima pureza óptica. A pesar de no poderse obtener el enantiómero de **59** por esta ruta, debido a que **42b** no se pudo sintetizar, este compuesto podría ser fácilmente accesible partiendo del enantiómero de la furanona **1a** (*ent*-**1a**).

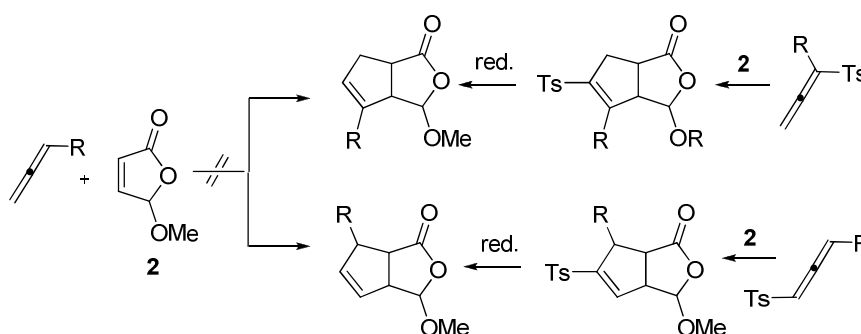
Es de resaltar la total quimioselectividad de estas reacciones puesto que en ningún caso se observó reducción total o parcial del grupo sulfonilo. La alta pureza óptica de los dos enantiómeros de los compuestos **55**, **56** y **57**, establecida por HPLC quiral, prueba que las cicloadiciones son completamente estereoselectivas, y que la

configuración del carbono que soporta el grupo sulfinilo no varía en el proceso de desulfinilación.

La relación de enantiomería de los compuestos que se obtienen por desulfinilación de los aductos **27a**, **29a**, y **36a** y de los respectivos aductos **b** (**27**, **29** y **36**) confirma que los sulfinil aductos **a** poseen la configuración opuesta en todos sus carbonos estereogénicos a los de los aductos **b**.

#### 4.1.2. Reacciones de desulfuración con amalgama de sodio

Resulta interesante comprobar si las alenilsulfonas pueden ser consideradas como equivalentes sintéticos de alenos no sustituidos, los cuales no dan lugar a este tipo de cicloadición por no estar suficientemente activadas. Para lograr este objetivo, es necesario llevar a cabo la desulfonilación de los cicloaductos. Además, la posición del sustituyente ( $\alpha$  o  $\gamma$ ) respecto a la sulfona nos permite controlar la posición del sustituyente en el biciclo (C-4 ó C-6) (Esquema 2.84). Por otra parte, la eliminación del grupo sulfinilo amplía las posibilidades de los aductos como intermedios, ya que el producto desulfonilado puede dar lugar a adiciones electrofílicas en el enlace C=C.

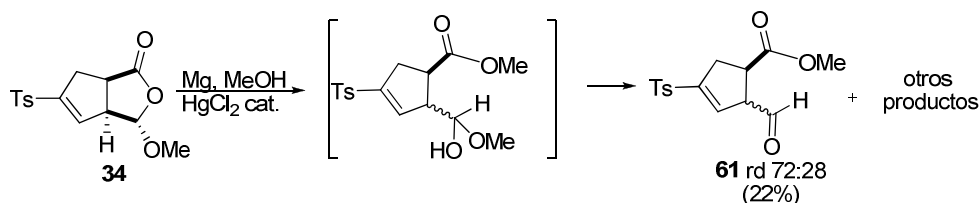


Esquema 2.84

La desulfonilación del aducto racémico **34** se intentó llevar a cabo con diferentes reactivos descritos en la bibliografía para la desulfonilación de vinilsulfonas,<sup>88</sup> tales como magnesio en metanol (Mg/MeOH)<sup>94</sup> y amalgama de sodio. El primero no produjo los

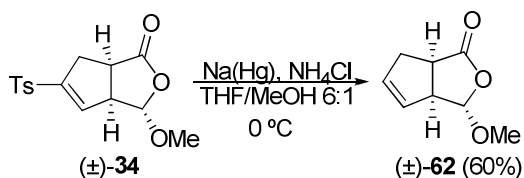
<sup>94</sup> G. H. Lee, I. K. Youn, E. B. Choi, H. K. Lee, G. H. Yon, H. C. Yang, C. S. Pak, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263-1287

resultados esperados ya que la reacción dio lugar a una mezcla compleja de productos, de la que se pudo aislar una mezcla de isómeros (cis y trans) del éster-aldehído **61** indicado en el Esquema 2.85. La formación de estos compuestos en las condiciones de reacción utilizadas es fácil de explicar por ataque del  $\text{MeO}^-$  al carbonilo de la lactona e isomerización parcial del isómero cis.



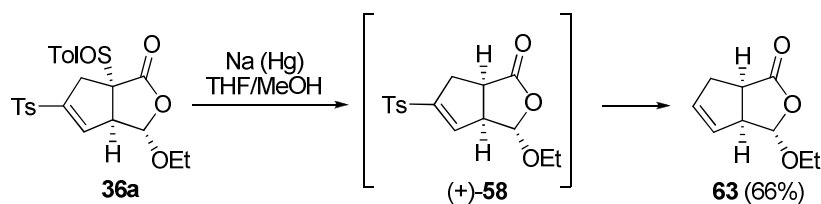
Esquema 2.85

En cambio, la sulfona **34** con amalgama de sodio (6%) en metanol a 0 °C dio lugar al compuesto deseado, con un rendimiento del 32%, junto con productos de apertura del anillo de furanona. Después de variar temperatura, disolvente y aditivos llegamos a la conclusión que las mejores condiciones son emplear una mezcla 6:1 de THF/MeOH como disolvente, a 0 °C y en presencia de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . En estas condiciones el compuesto ( $\pm$ )-**34** fue transformado en el compuesto ( $\pm$ )-**62** con un 60% de rendimiento (Esquema 2.86).



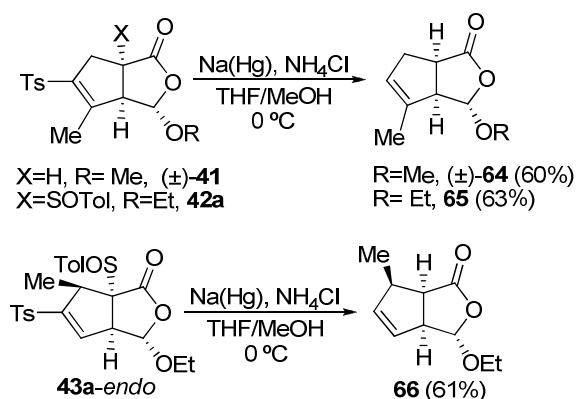
Esquema 2.86

En las condiciones indicadas en el Esquema 2.86, el aducto ópticamente puro **36a** dio lugar al compuesto **63** (Esquema 2.87) resultante de la reducción de las dos funciones de azufre con un rendimiento del 66%. La reacción monitoreada por cromatografía en capa fina (TLC), revela la presencia del compuesto desulfenilado (+)-**58** como intermedio de reacción. Esto indica que la reacción transcurre en dos etapas consecutivas, produciéndose primero la desulfenilación y después la desulfonilación.



Esquema 2.87

La reacción de desulfuración con amalgama de sodio de los aductos primarios ( $\pm$ )-**41**, **42a** y **43a-endo** fue también satisfactoria, obteniéndose con rendimientos superiores al 60%, los compuestos desulfu- y desulfonilados ( $\pm$ )-**64**, **65** y **66**, respectivamente (Esquema 2.88).



Esquema 2.88

Estos resultados indican que los sustituyentes alquilo en el carbociclo no afectan a la desulfurización y que los sulfonilalenos pueden ser considerados como equivalentes sintéticos de los alenos no funcionalizados, los cuales son gases y es de suponer que no den estas reacciones de cicloadición [3+2] catalizadas por nucleófilos.

Los datos de RMN recogidos en la Tabla 2.14 confirman la estructura de los productos desulfonilados y desulfurados, por la desaparición de las señales correspondientes a dichos grupos por la presencia de las señales de protón y carbono de un CH alifático (6a) y otro olefínico (5).

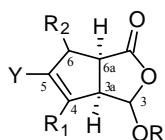


Tabla 2.15

Nº	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C1	C3	C3a	C4	C5	C6	C6a	H3	H3a	H4 (5)	H6	H6a
58	Ts	Et	H	H	177.9	104.3	53.9	136.8	[a]	34.8	41.5	5.38	3.60	6.61	2.98 2.85	3.39
59a	Ts	Et	Me	H	178.1	103.6	59.7	[b]	[a]	36.9	38.6	5.36	3.44	---	2.96	3.20
60- endo	Ts	Et	H	Me	174.4	103.9	52.5	137.9	[a]	41.4	45.7	5.29	3.52	6.61	3.42-3.33	
60- exo	Ts	Et	H	Me	177.3	104.0	51.9	136.8	[a]	50.1, 43.7		5.36	3.60	6.59	3.13	2.97
63	H	Et	H	H	180.4	105.9	54.1	133.2 128.0		36.6	41.0	5.30	3.43	5.86 5.68	2.75	3.27
65	H	Et	Me	H	180.6	104.3	56.7	136.3 127.1		35.9	41.7	5.33	3.24	(5.42)	2.67	3.24
66	H	Et	H	Me	176.6	105.6	55.0	139.4 126.7		42.3 44.5		5.20	3.47	5.71 5.63	3.20	3.28
(±)- 62	H	Me	H	H	180.3	107.0	54.0	133.3 127.9		36.6	40.9	5.20	3.43	5.86 5.68	2.75	3.25
(±)- 64	H	Me	Me	H	180.5	105.5	56.5	136.2 127.1		35.8	41.5	5.22	3.24	(5.43)	2.68	3.24

La posición del doble enlace en **63a**, y por tanto de **36a**, se estableció gracias a un experimento COSY en el que se observa acoplamiento entre H-3a y todos los demás protones de la estructura bicíclica, mientras que H-6a solo muestra acoplamiento con H-3a y H-6 (Figura 2.19).

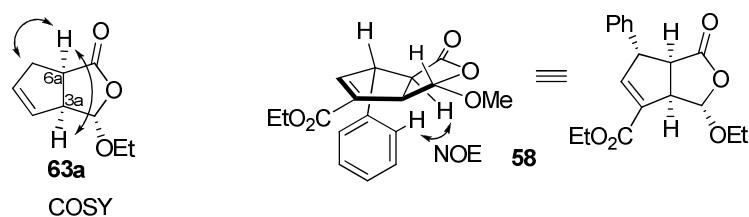


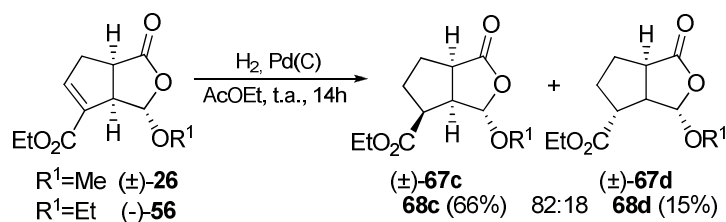
Figura 2.14

La determinación de la estereoquímica del compuesto desulfinilado **58** y por tanto la del cicloaducto **31** del cual procede, se pudo realizar por un experimento NOESY. La existencia de NOE (picos cruzados) entre los protones aromáticos con el protón 6a indica la orientación del anillo de fenilo hacia el lado convexo del biciclo (Figura 2.14).

#### 4.1.3. Reacciones de hidrogenación catalítica

Las reacciones de hidrogenación catalítica se llevaron a cabo con los cicloaductos racémicos y con compuestos obtenidos por desulfinilación de los aductos enantioméricamente puros. La desulfinilación de los aductos antes de la reacción de hidrogenación evita el posible envenenamiento del catalizador. Se llevaron a cabo las hidrogenaciones tanto en biciclos con un grupo éster en C-4 como con un sulfonilo en C.5 ya que se consideró que el cambio de posición del grupo electrón atrayente, podría afectar al control estereoquímico de las reacciones sobre el doble enlace.

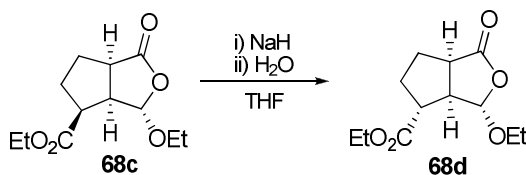
Inicialmente llevamos a cabo la hidrogenación catalítica de los derivados ciclopenténicos, que dieron lugar a ciclopentanos tri- y tetrasustituídos con todos los sustituyentes en cis. Comenzamos por la hidrogenación de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados ( $\pm$ )-**26** y (-)-**56** utilizando una cantidad subestequiométrica de paladio al 10% sobre carbono [Pd(C)], en acetato de etilo y a temperatura ambiente (Esquema 2.89). Después de 14 horas se obtiene una mezcla 82:18 de los epímeros en C-4 (**c** y **d**) de **67** y **68**, respectivamente.



Esquema 2.89

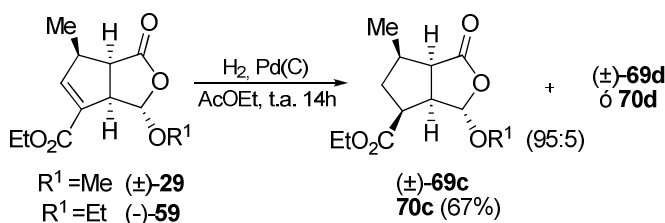
El estereoisómero mayoritario (**c**) es el que procede de la hidrogenación por el lado convexo del biciclo, que es la cara menos impedida. Esto indica que el producto de hidrogenación mayoritario es el de control cinético. Esto pudo confirmarse por

tratamiento de **68c** con base (NaH) lo que produjo su conversión en su epímero en C-4 **68d** (Esquema 2.90).



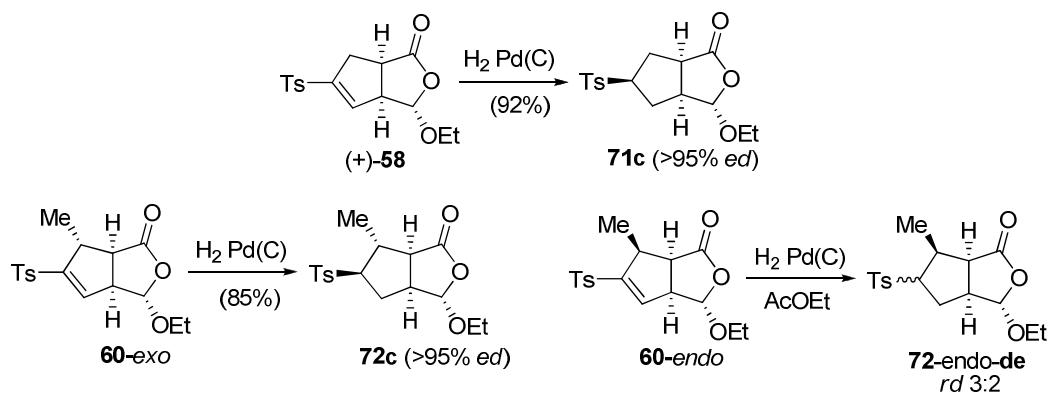
Esquema 2.90

Los 6-metil derivados ( $\pm$ )-**29** y (-)-**57**, en las mismas condiciones de hidrogenación de los compuestos no sustituidos en posición en C-6, dieron lugar al correspondiente producto de hidrogenación **69c** y **70c** respectivamente (Esquema 2.91) con excelente selectividad (95%).



Esquema 2.91

La hidrogenación catalítica de los sulfonilcompuestos (+)-**58** y **60-exo** dio lugar casi exclusivamente a los compuestos **71c** y **72c**, respectivamente, procedentes de la adición de hidrógeno por la cara menos impedida, de nuevo, el lado convexo de la estructura bicíclica (Esquema 2.92). Sin embargo, la sulfona con un metilo en disposición endo (**60-endo**) dio lugar a una mezcla de diastereoisómeros 3:2.



Esquema 2.92

Comparando los resultados obtenidos en las hidrogenaciones catalíticas de los ésteres (Esquema 2.89 y Esquema 2.91) y de las sulfona (Esquema 2.92) se observa que la estereoselectividad con la sulfona bicíclica (+)-**58** (grupo p-toluensulfonilo en C-5) es mucho mayor (*ed* >95%) que la de su análogo 4-carboxilato **55** (*ed* 64%), lo cual confirma que la posición del sustituyente en el sistema bicíclico es determinante en el control de la estereoselectividad. La obtención como productos mayoritarios de los estereoisómeros formados por ataque del hidrogeno por el lado convexo de los biciclos, tanto el caso de los 4-carboxilato como de los 5-sulfonilo, indica que la hidrogenación ocurre por la misma cara, independientemente de la posición del grupo electrón atrayente (GEA = -CO<sub>2</sub>Et ó -SO<sub>2</sub>Tol). La estereoselectividad observada puede explicarse por el impedimento estérico del ataque del hidrógeno unido al catalizador por el lado cóncavo del biciclo (Figura 2.15), ya que puede haber repulsión estérica entre el anillo de furanona y la superficie del catalizador.

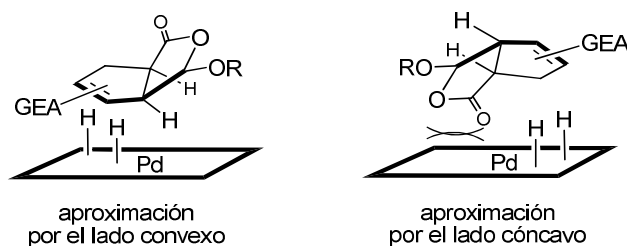


Figura 2.15

El hecho de que la reacción de hidrogenación del biciclo 5-sulfonilo **58** es sensiblemente más estereoselectiva que la del 4-carboxilato **55** (>95% frente a 64%) se



puede justificar tomando en cuenta las repulsiones creadas entre sustituyentes vecinales en cis. La aproximación del complejo  $H_2$ -metal por el lado convexo del biciclo provoca que el GEA se disponga en endo, en el caso de los biciclos C4-carboxilato esta disposición del grupo etoxycarbonilo está desfavorecida por repulsión estérica con el anillo de furanona (Figura 2.16). En el caso de los cicloaductos C-5 sulfonilo esta interacción desestabilizante no ocurre porque el GEA (sulfona) está en C-5 del biciclo, una posición más alejada de la fusión con el anillo de furanona.

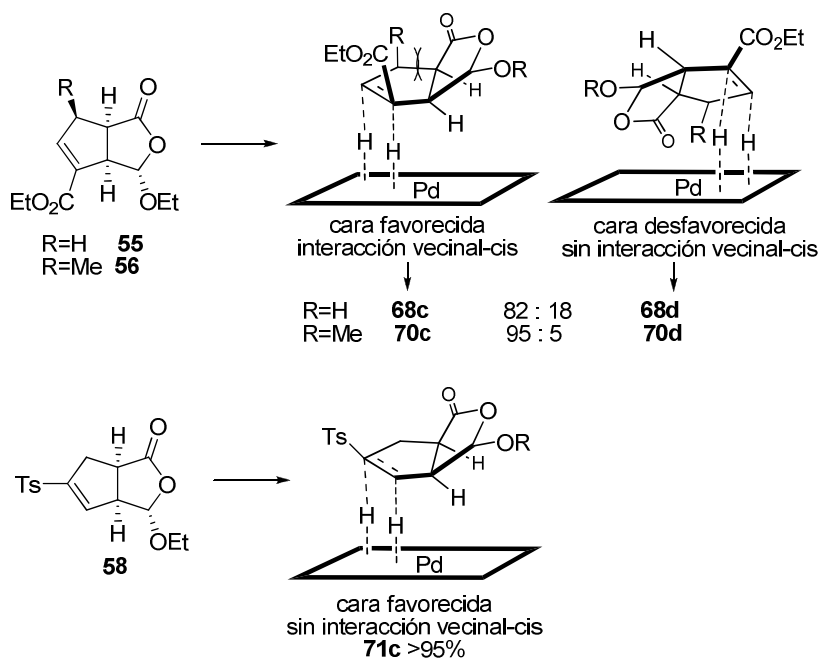


Figura 2.16

En el caso de los biciclos 4-carboxilato la presencia de un grupo Me en C-6 en disposición endo (**56**, Figura 2.16) aumenta la estereoselectividad de la hidrogenación del éster (*ed* 90%), lo que es fácil de justificar teniendo en cuenta que el grupo Me en el lado cóncavo del biciclo desfavorece aun más la adición del hidrógeno por este lado, provocando que se obtenga casi únicamente el producto de hidrogenación por el lado convexo (**70c**). Esto contrasta con la baja estereoselectividad obtenida en la hidrogenación de **60-endo** (mezcla 3:2 de diastereoisómeros), la cual se puede explicar por la estabilidad de los dos posibles ET (Figura 2.17). En este caso ambos estados de transición son de similar contenido energético debido a que la aproximación por el lado convexo, estéricamente favorecida, da lugar a una interacción desestabilizante de tipo

vecinal-cis entre el grupo metilo y el *p*-tolilsulfonilo. En este caso no sabemos cuál de los dos ET's conduce al producto mayoritario de hidrogenación pero de este ensayo se deduce que en algunos casos la interacción vecinal-cis en el carbociclo tiene una importancia similar al impedimento de la cara de hidrogenación (lado cóncavo o convexo) en la diastereoselectividad de la reacción.

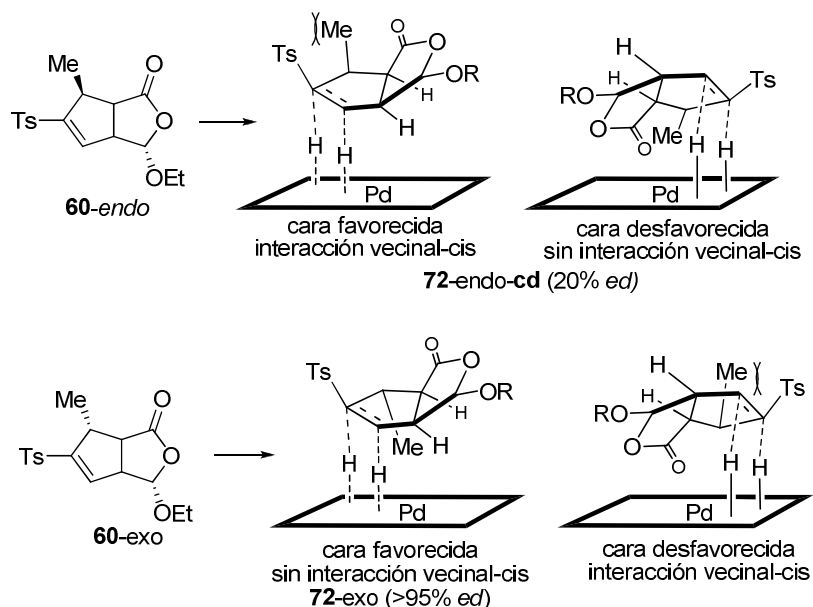
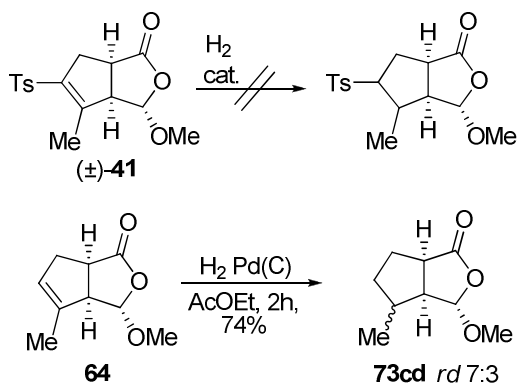


Figura 2.17

La alta diastereoselectividad de la hidrogenación de **60-exo** (> 95%) se justifica teniendo en cuenta que aunque el grupo Me esté dispuesto hacia el lado convexo del biciclo (Figura 2.17), no impide la aproximación del reactivo por dicho lado y no da lugar a interacción vecinal-cis con el grupo sulfonilo ya que ambos grupos se disponen en trans. Este estado de transición tiene un contenido energético menor que la aproximación del reactivo por lado cóncavo, el cual presenta los sustituyentes vecinales en disposición cis, lo que desfavorece mucho dicha aproximación.

La hidrogenación catalítica del 4-metil-5-sulfonil-aducto ( $\pm$ )-**41** se intentó sin éxito empleando distintos catalizadores [ $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{Rh}(\text{C})$ ,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ...] y disolventes, incluso con presión de hidrógeno de 30Psi (Esquema 2.93), pero en todos los casos se recuperó el producto de partida. Este resultado es probable que se deba a que el doble enlace tetra sustituido está muy impedido estéricamente por lo que pensamos que el doble enlace tri sustituido del compuesto desulfonilado **64** podría

hidrogenarse sin dificultad. El compuesto racémico **64**, en las condiciones normales de hidrogenación, dio lugar a una mezcla 7:3 de los epímeros en C-4 del compuesto **73**.



Esquema 2.93

#### 4.1.4. Determinación de las estructuras

La estructura de los productos de hidrogenación de los ciclopenta[c]furan-1-onas 4-carboxilatos de etilo o 5-p-tolilsulfonilo se determinó, además de por los datos de RMN de carbono y protón, algunos experimentos bidimensionales de tipo COSY y NOESY fueron realizados para asignar la estereoquímica relativa de sustituyentes del anillo ciclopentánico, y estereoquímica del producto de partida. En la Figura 2.18 se indican los efectos NOESY (y no COSY) de los compuestos **67d** y **70c** los cuales permiten asignar la estereoquímica del C-4 que soporta el grupo éster. El NOE observado entre el protón acetálico en C-3 y el protón en C-4 indica que ambos están orientados hacia el lado cóncavo del biciclo. Este efecto no se observa en su epímero **67c**. También, para el compuesto **70c** el experimento bidimensional NOESY fue fundamental para la determinación de la estereoquímica del centro quiral creado en la hidrogenación. El NOE entre los protones en C-4 y C-6 indica que ambos se encuentran en la misma cara del ciclo (Figura 2.18).

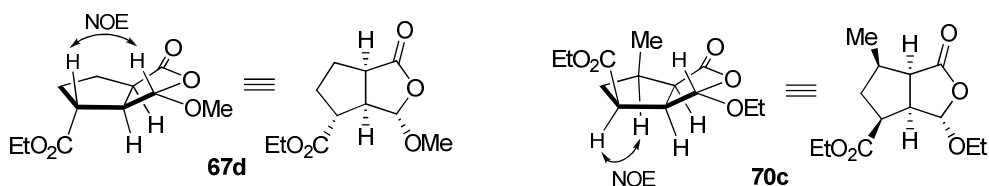


Figura 2.18

Si admitimos que el C-6 no sufre epimerización durante la hidrogenación, la cara por la que tiene lugar la hidrogenación es la del lado convexo del biciclo.

El experimento COSY del producto de hidrogenación **71c**, derivado de **34a**, apoya la estructura de estos compuestos (Figura 2.21). La asignación inequívoca de la posición del grupo *p*-tolilsulfonilo en C-5 en el compuesto **71c**, se realizó por acoplamiento del protón en C-5 (que soporta el grupo sulfonilo) con los dos metilenos del carbociclo. Además el estudio de difracción de rayos X del compuesto **71c** (Figura 2.19) confirma la estructura propuesta, así como la estereoquímica del centro estereogénico (C5) formado en la hidrogenación.

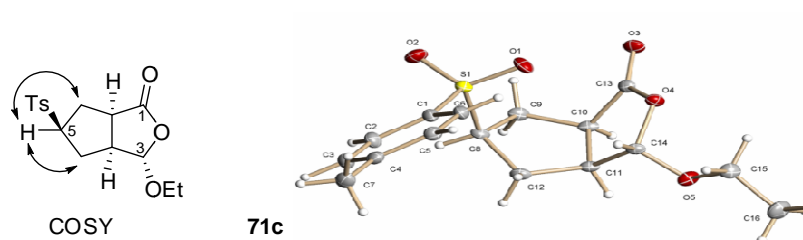
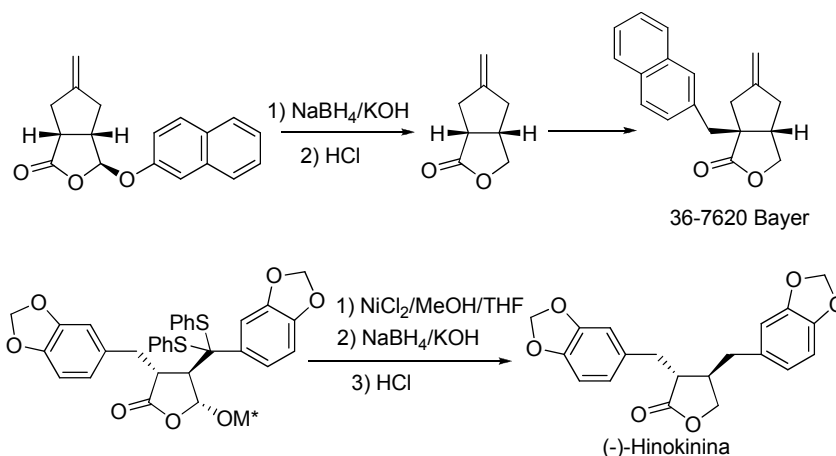


Figura 2.19

La estereoquímica del centro creado en la hidrogenación del compuesto **72** no se pudo determinar directamente, pero si en uno de sus derivados tal y como se verá más adelante.

#### 4.1.5. Reducción de $\gamma$ -alcoxilactonas a lactonas (5-alcoxi-2,3-dihidrofuran-2(5H)-onas a furanonas)

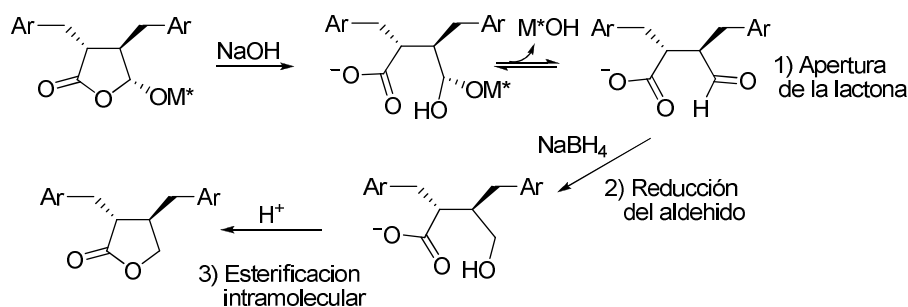
La transformación de las 5-alcoxi-2,3-dihidrofuran-2(5H)-onas a las correspondientes 2,3-dihidrofuran-2(5H)-onas, por tratamiento con borohidruro sódico en KOH acuoso y posterior reacción con HCl, ha sido descrita por el grupo de Feringa en la síntesis del lignano (-)-hinokinina<sup>95</sup> y por el grupo de Trost en la preparación del fármaco 36-7620 de Bayer<sup>84</sup> (Esquema 2.94).



Esquema 2.94

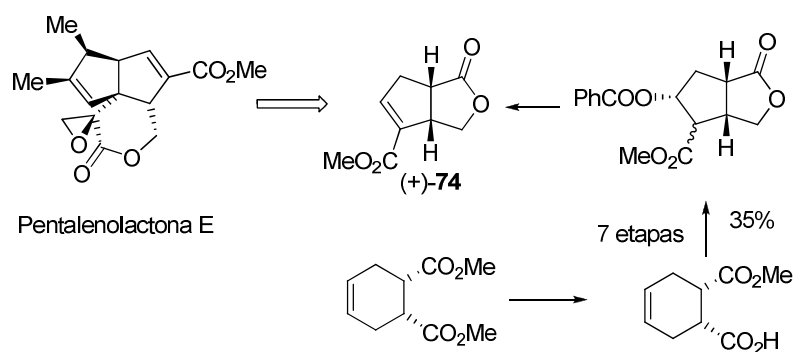
El curso de la reacción de las 5-alcoxilactonas con  $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$  y posterior tratamiento con ácido, propuesto por Feringa (Esquema 2.95), consta de tres etapas. En la primera el NaOH provoca la apertura del anillo lactónico a la sal del ácido-aldehído, en la segunda se reduce con  $\text{NaBH}_4$  al correspondiente alcohol que en presencia de un ácido, y en la tercera se transforma en el producto final a través de una esterificación intramolecular.

<sup>95</sup> A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5999-6007.



Esquema 2.95

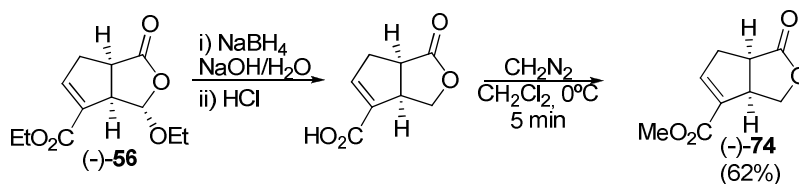
Esta sencilla transformación aplicada a los aductos ( $\pm$ )-**26** y (-)-**56** daría lugar al compuesto **74**, el cual ha sido utilizado por Gais y col. como intermedio de síntesis para la preparación de la Pentalenolactona E<sup>84</sup> (Esquema 2.96), y preparado en nueve etapas a partir del ciclohexendicarboxilato de dimetilo. Su desimetrización utilizando una estearasa de hígado de cerdo conduce al monoéster, que en siete etapas y con un 35% de rendimiento se convierte en una mezcla de epímeros en C-4 de una hexahidrociclopenta[c]furan-1-ona. El tratamiento dicha mezcla de epímeros con DBU a 0 °C conduce a (+)-**74** (Esquema 2.96).



Esquema 2.96

Cuando el compuesto (-)-**56** se sometió a las condiciones descritas (tratamiento con 2.5 equivalentes de borhidruro sódico y 5 equivalentes de NaOH, y posteriormente con HCl concentrado) se obtuvo un crudo de reacción compuesto casi exclusivamente por el ácido carboxílico del Esquema 2.97. La hidrólisis del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado estaba prevista ya que el compuesto buscado posee un éster metílico y no etílico. El aislamiento del ácido se realiza previamente a su transformación en el éster metílico (-)-**74** por

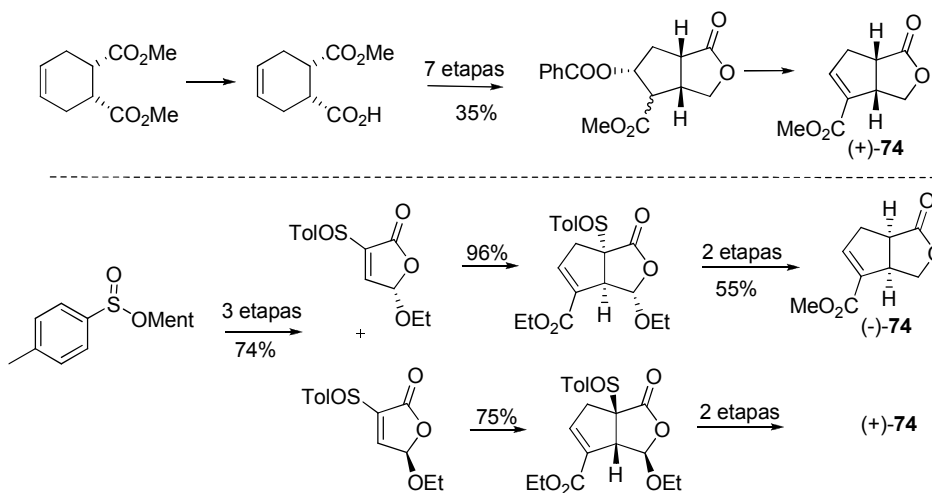
tratamiento con diazometano a 0°C durante 5 minutos. Este se purifica por cromatografía en columna con un 62% de rendimiento desde (-)-**56**.



Esquema 2.97

En el crudo de reacción de esterificación con diazometano se observan señales de  $^1\text{H}$  RMN de 4 a 4.5 ppm, lo que sugiere formación de pirazolinas ( $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{N}$ ) procedentes de la cicloadición [3+2] de diazometano al doble enlace del bicyclo.

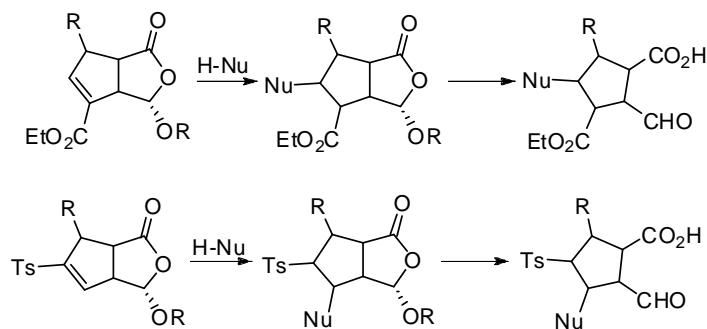
Consideramos esta transformación sintética de interés ya que se obtiene con una eficiencia aceptables el bicyclo (-)-**74**, enantiómero del producto obtenido por Gais, e inaccesible por la resolución enzimática que emplea en su preparación. La ruta sintética descrita es ligeramente más corta y de similar eficiencia que la descrita por Gais (Esquema 2.99).



Esquema 2.98

## 4.2. Obtención de ciclopentanos polifuncionalizados

A la vista de las buenas estereoselectividades obtenidas en las hidrogenaciones de las 3,3a,6,6a-terahidrociclopenta[c]furan-1-onas, que confirmaron la hipótesis de que las adiciones al enlace C=C de estos sistemas serían estereoselectivas y distintas según la posición del sustituyente electrón atrayente en el doble enlace, nos planteamos llevar a cabo la adición de nucleófilos al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado (éster o sulfona) y la posterior apertura del anillo de furanona, lo cual nos conduciría de forma estereocontrolada a ciclopentanos polisustituidos (Esquema 2.99).



Esquema 2.99

### 4.2.1. Reacciones de adición conjugada

El potencial sintético de los dobles enlaces conjugados con sustituyentes electrón atrayentes se debe a que estos sistemas dan con facilidad adiciones de nucleófilos<sup>96,97,98</sup>. Las adiciones al doble enlace de las 5-alcoxi- ó 5-aciloxifuran-2(5H)-

<sup>96</sup> Revisiones de vinilsulfonas que incluyen adiciones conjugadas: a) A. El-Awa, M. N. Noshi, X. Mollat du Jourdin, P.L. Fuchs *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315. b) I. D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299 c) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle *Synthesis* **2007**, 1279 catalizada por metales, d) D. Christopher Meadows, J. Gervay-Hague *Medicinal Research Reviews*, **2006**, *26*, 793, e) Forristal *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 163, f) J. Leonard, E. Diez-Barra, S. Merino *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051

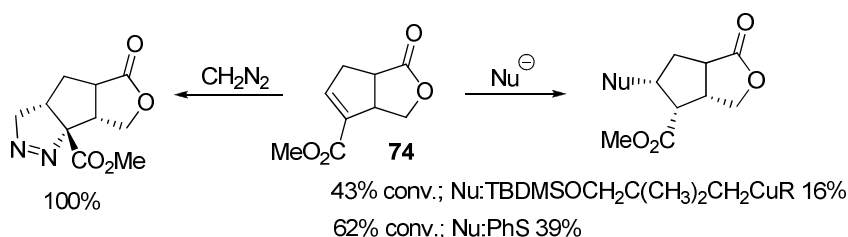
<sup>97</sup> Adiciones de Michael a vinilsulfonas: a) S. Sulzer-Moss, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204. b) Q. Zhu, Y. Lu *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721-1724 c) P. Evans, R. J. K. Taylor *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 481.

<sup>98</sup> Síntesis de productos naturales a través de adiciones conjugadas a cetonas a) M. C. Carreño, E. Merino, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1064 Síntesis de dihidroepiepoformin, (-)-gabosine O, (+)-epiepoformin, (-)-theobroxide y (+)-4-epigabosine, M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879. Rubiginones A2 y C2. b) Itoh, N.; Matsuyama, H.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Iyoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3121 (Homalina).



onas suelen ser altamente estereoselectivas, debido a que la estereoquímica del C-5 induce la configuración de los centros estereogénicos creados en procesos por etapas o concertados. Los grupos de Feringa<sup>99,95</sup> y de Trost,<sup>84,100</sup> han utilizado las adiciones de nucleófilos a furanonas en la síntesis de moléculas complejas que mantienen la unidad de furanona en su estructura<sup>101</sup> o alguno de los productos de su transformación.<sup>102</sup>

Por la estructura del sistema conjugado el antecedente más estrechamente relacionado con las reacciones que se estudian en este apartado, es el descrito por Gais y colaboradores<sup>103</sup> (Esquema 2.100). Los autores describen la adición de nucleófilos (dialquilcuprato y tiofenol) a 3,3a,6,6a-tetrahidro-1-oxo-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de metilo (**74**) dando lugar a los correspondientes aductos con bajo rendimiento, debido a las bajas conversiones del material de partida (43 y 62% respectivamente). También estudian sobre el mismo sustrato **74**, reacciones de cicloadición de diazometano y de metilenciclopropano catalizada por paladio. La conclusión más destacable es el curso estereoquímico que siguen, ya que los productos mayoritarios que obtienen en todas ellas son el resultado del ataque del reactivo por el lado cóncavo del biciclo, estéricamente mas impedido.



Esquema 2.100

El curso estereoquímico de las reacciones indicadas en el Esquema 2.100 es justificado por los autores por una interacción estabilizante del carbono carbonílico de la

<sup>99</sup> a) B. L. Feringa, B. de Lange, J. C. de Jong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2471

<sup>100</sup> a) B. M. Trost, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3090.

<sup>101</sup> a) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5628. b) X. Zhang, H. Huang, Q. Chen *J. As. Nat. Pr. Res.* (Journal of Asian Natural Products Research) **2005**, 7, 711–721 c) F. Ishibashi, S. Park, T. Kusano, K. Kuwano *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, 69, 391–395.

<sup>102</sup> a) Y. Morita, H. Tokuyama, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2005**, 7, 4337 b) J. Robertson, M. Ménard, R. Ford, S. Bell *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2988 c) S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227.

<sup>103</sup> B. Rosenstock, H. J. Gais, E. Herrmann, G. Raabe, P. Binger, A. Freund, P. Wedemann, C. Krüger, H. J. Lindner; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 257–273

lactona con la carga negativa de los nucleófilos o los dipolos (Figura 2.20). Además, apoyándose en un estudio de difracción de rayos X afirman que el carbono  $sp^2$  unido al éster sufre una piramidalización hacia la cara cóncava del biciclo, lo cual favorece la adición por esa cara (Figura 2.20).

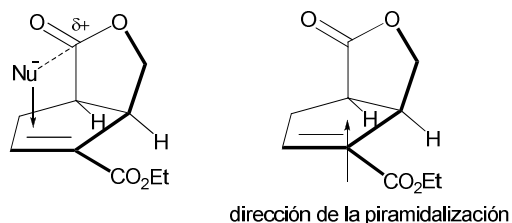
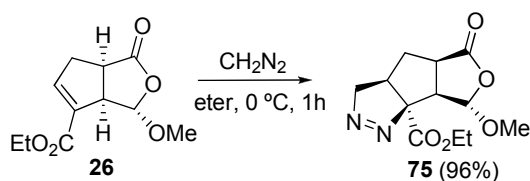


Figura 2.20

Con el fin de comprobar si la presencia de un grupo alcoxilo en la posición C-3 del biciclo puede tener un efecto sobre la diastereoselectividad de las reacciones con respecto a los resultados descritos por Gais y colaboradores, se llevó a cabo la reacción de cicloadición de diazometano con el cicloaducto racémico **26** (Esquema 2.101).



Esquema 2.101

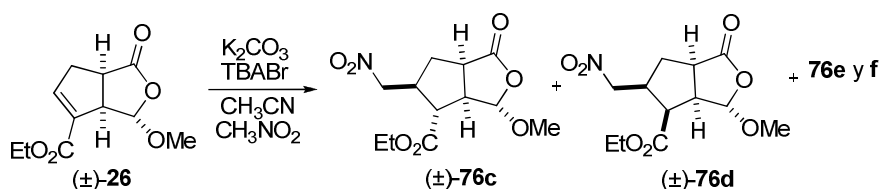
Después de 1 hora de reacción de **26** con un exceso de diazometano a 0 °C se obtiene la pirazolina **75** con un rendimiento del 96%. La comparación de los espectros de RMN de carbono y protón de la pirazolina **75** con la obtenida por Gais y col. por comparación con la descrita por Gais, sugiere que se trata del producto de cicloadición del diazometano por el lado cóncavo del biciclo. Este resultado obtenido con el compuesto **26** indica que la presencia del grupo metoxilo en C-3 no altera la estereoselectividad de la reacción, lo que es razonable teniendo en cuenta que el grupo metoxilo de **26** está dirigido hacia el lado convexo.

Dada la baja conversión descrita para el compuesto **74** en las adiciones de tiol y alquiltrato, creímos conveniente utilizar otro tipo de nucleófilos para estudiar las reacciones de adición conjugada a nuestros sustratos. Se comenzó estudiando la adición

de nitrocompuestos a compuestos bicíclicos con grupo éster en C-4. En primer lugar intentamos la adición de 2-nitropropano y nitrometano con bases como NaH o DBU en THF pero en ningún caso observamos conversión de los compuestos de partida.

Después de revisar la bibliografía se intentaron las reacciones de adición conjugada en condiciones de transferencia de fase. Se empleó carbonato potásico triturado como base, en acetonitrilo y en presencia (subestequiométrica) de una sal cuaternaria de amonio como catalizador de transferencia de fase, ya que en esas condiciones habían sido descritos buenos resultados en adiciones conjugadas a furanonas.<sup>104</sup> Con carbonato potásico y bromuro de tetrabutilamonio (TBABr), utilizando un gran exceso de nitrometano (codisolvente) en acetonitrilo, se alcanzó una conversión total del producto de partida (Tabla 2.16).

Tabla 2.16 Reacciones de ( $\pm$ )-**26** con nitrometano



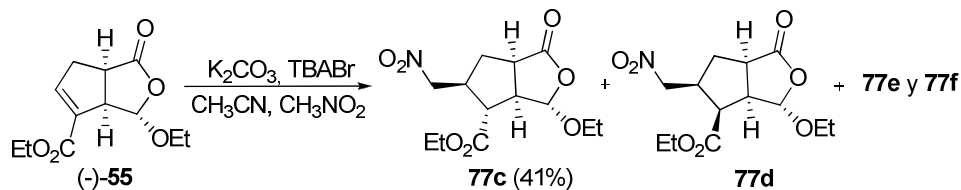
entrada	Eq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	% TBABr	Tiempo	Proporción c:d:e:f	Rdto %
1	5	10	5 días	42:43:4:11	79
2	10	10	22 h	51:29:4:16	70
3	10	30	20 h	55:24:7:14	81
4	10	100	6 h	43:32:19:6	75

En las mejores condiciones utilizadas (entrada 3) se obtuvo un crudo de reacción compuesto de cuatro estereoisómeros en proporción 55:24:7:14. Del crudo de reacción, cuyo rendimiento combinado es del 81%, se pudo aislar el aducto mayoritario **76c** con un 42%. La estereoquímica asignada (ver más adelante) a los dos aductos mayoritarios, epímeros en C-4, es la que resulta de la adición del nitrometano por la cara interna o

<sup>104</sup> a) F. Fariña, M. C. Maestro, M. V. Martín, M. L. Soria, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4007. b) M. C. Maestro, M. C. Barquilla, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3593.

lado cóncavo del sistema bicíclico. Este resultado está de acuerdo con lo propuesto por el grupo de Gais en adiciones de nucleófilos y cicloadiciones de diazocompuestos.

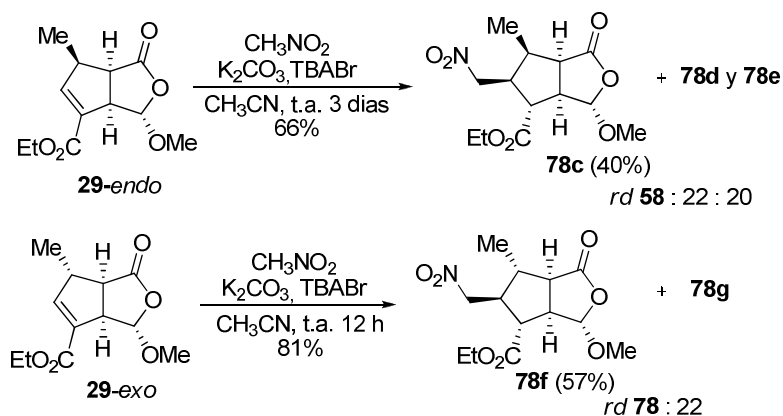
En las condiciones de la entrada 3 de la Tabla 2.16, se llevó a cabo la reacción de adición de nitrometano al compuesto ópticamente puro (-)-**55**. (Esquema 2.102). La reacción da lugar a una mezcla de 4 isómeros en proporción 55:24:7:14 (igual que la obtenida en estas condiciones a partir de **26**), y de la que se pudo aislar el producto mayoritario **77c** con un 41% de rendimiento.



Esquema 2.102

Comparando el resultado de la reacción del nitrometano con los compuestos **26** (entrada 3 de la Tabla 2.16) y **55** (Esquema 2.102) se deduce que el volumen del grupo OR en C-3 de estos sistemas bicíclicos no influye en estas reacciones, lo cual es de esperar teniendo en cuenta su posición alejada del centro de reacción.

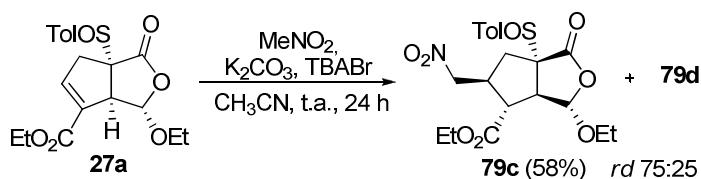
Con el fin comprobar si la sustitución en el carbociclo tiene efecto en la diastereoselectividad de la adición conjugada se llevaron a cabo las reacciones de adición de nitrometano a los biciclos 6-metilsustituídos **29-endo** y **29-exo**. En el caso del aducto endo se obtuvo una mezcla 58:22:20 (2:1:1) de 3 estereoisómeros (**c**, **d** y **e**) del nitrocompuesto **78** (Esquema 2.103), de la que se pudo aislar por cromatografía en columna el aducto mayoritario **78c** en un 40% de rendimiento.



Esquema 2.103

La reacción de adición de nitrometano al cicloaducto **29-exo**, el cual dispone el grupo metilo en el lado convexo del sistema bicíclico, se completa más rápidamente y con mejor rendimiento combinado (81%) que **29-endo** (66%). La mezcla de reacción que se obtiene a partir de **29-exo** está formada únicamente por dos estereoisómeros en proporción 78:22 de la que consigue aislar el nitroaducto mayoritario diastereoisoméricamente puro con un 57% de rendimiento por medio de una difícil cromatografía en columna.

Para comprobar si cualquier sustituyente del carbociclo en disposición endo aumenta la estereoselectividad de la adición se llevó a cabo la reacción del cicloaducto **27a** con nitrometano. Después de 24 horas se obtuvo una mezcla de reacción formada principalmente por 2 diastereoisómeros en proporción 75:25, de la que se aisló el compuesto mayoritario (**79c**) con un 58% de rendimiento (Esquema 2.104).

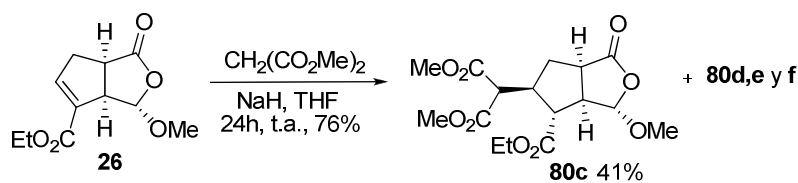


Esquema 2.104

Los resultados indicados en los Esquema 2.103 y Esquema 2.104, sugieren que la presencia de un sustituyente en el lado convexo de la molécula aumenta la estereoselectividad, independientemente de su naturaleza (6-metil o 6a-p-tolilsulfonil).

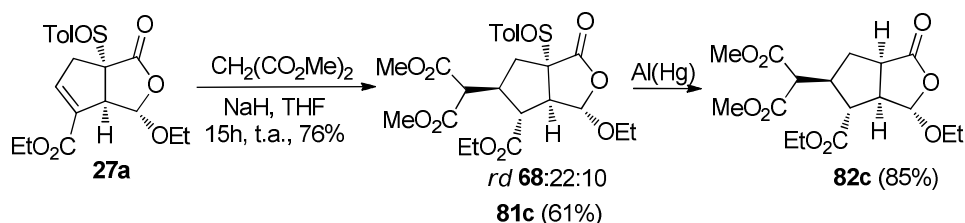
Desafortunadamente, todos nuestros intentos de desulfenilar el producto **79c** y obtener **77c** fueron infructuosos, posiblemente debido a la reducción del grupo nitro y otras transformaciones.

Otro nucleófilo muy estudiado en adiciones de Michael es el anión malonato, por lo que se llevaron a cabo las adiciones a nuestros sustratos. La reacción del malonato de dimetilo con el cicloaducto **26**, en condiciones de transferencia de fase, no dio lugar a buenas conversiones del sustrato, por lo que se probaron otras. Utilizando como base NaH en THF a temperatura ambiente se alcanzó la conversión total del cicloaducto racémico **26** en el compuesto **80** (Esquema 2.105). La mezcla de reacción obtenida está formada aparentemente por cuatro diastereoisómero (**c-f**), pero la proporción en que se encuentran no pudo determinarse por  $^1\text{H}$  RMN. El producto mayoritario **80c** se aísla por cromatografía en columna con un 41% de rendimiento y el rendimiento combinado de los estereoisómeros es del 76%. La estereoquímica del aducto mayoritario (ver más adelante), como el obtenido con nitrometano, es el resultado del ataque del nucleófilo por el lado cóncavo del biciclo.



Esquema 2.105

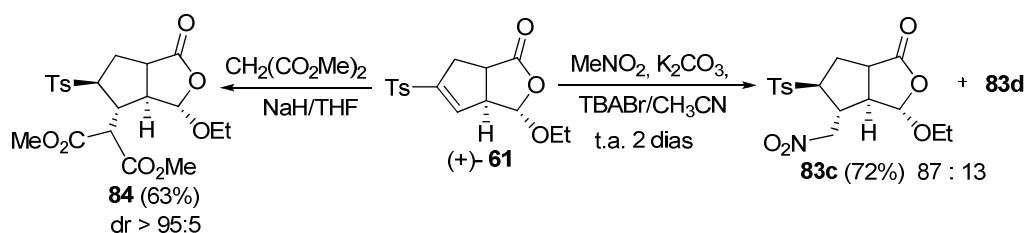
Según los resultados obtenidos con nitrometano, la presencia de sustituyentes en el carbociclo aumenta la estereoselectividad de la adición de nucleófilos. Por eso y para obtener el compuesto análogo a **80c** ópticamente puro y de manera más eficiente, se llevó a cabo la adición conjugada de malonato de dimetilo al sulfenilcicloaducto **27a**, y posterior desulfenilación del aducto. Como puede observarse en el Esquema 2.106, el rendimiento del aducto mayoritario **81c** es muy superior al del racémico **80c**, lo que sugiere que la estereoselectividad de la adición del malonato a **27a** es mayor que a **26**. La desulfenilación de **81c** con amalgama de aluminio conduce con buen rendimiento al producto enantioméricamente puro **82c**.



Esquema 2.106

La comparación de los espectros de RMN de los compuestos **82c** y **80c** parece indicar que la estereoquímica relativa de ambos compuestos es la misma ya que son casi idénticos (excepto las señales correspondientes al resto alquilo del OR en C-5, OMe ó OEt).

Las adiciones de nitrometano y malonato de dimetilo a la tetrahydro-5-tosilciclopenta[c]furan-1*H*-1-ona **58**, en las mismas condiciones que las utilizadas con el 4-etoxicarbonil derivado **55** como aceptor de Michael, conducen con buenos rendimientos y alto grado de estereoselectividad a los derivados ciclopentánicos **83c** y **84** (Esquema 2.107).



Esquema 2.107

Aunque con los datos que disponemos no se ha podido determinar inequívocamente la estereoquímica de **84**, no así la de **83c** como se verá más adelante, es de suponer que la configuración de los centros quirales en **83c** y **84** sea la misma. El curso de reacción con ambos nucleófilos y las constantes de acoplamiento de los hidrógenos del anillo de ciclopentano así lo sugieren.

Comparando los resultados indicados en el Esquema 2.107 con los del Esquema 2.102 y el Esquema 2.105 se ponen de manifiesto dos aspectos importantes. Por un lado, al igual que ocurre en las hidrogenaciones catalíticas, el grado de

estereoselectividad en las adiciones de Michael a los 5-*p*-tolilsulfonil biciclos es superior a los 4-etoxicarbonil biciclos (87:13 frente a 55:24:7:14 con nitrometano y 95:5 frente a 68:22:10 con malonato). Por otro, a diferencia de lo que sucede en las hidrogenaciones, las adiciones de Michael a los ésteres ocurren preferentemente por el lado cóncavo del biciclo mientras que lo hacen por el lado convexo en las sulfonas. Este diferente comportamiento puede justificarse teniendo en cuenta el impedimento estérico de la cara/posición del sistema bicíclico que es atacada por el nucleófilo en ambos tipos de compuestos (Figura 2.21).

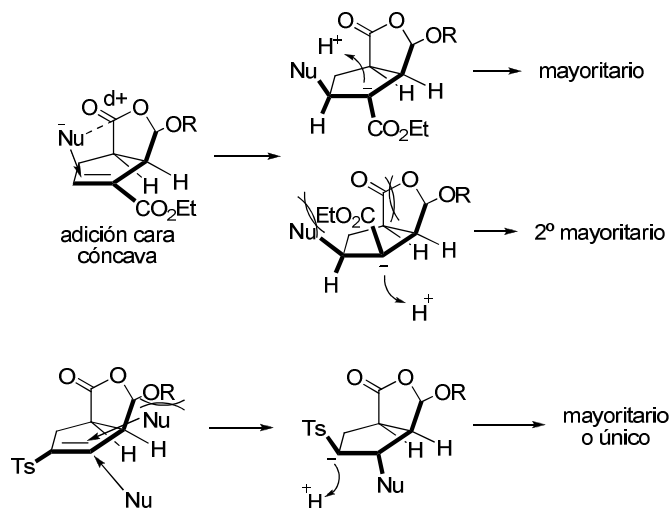


Figura 2.21

En el caso de los biciclos 4-etoxicarbonilo, el nucleófilo ataca a C-5 por la cara del lado cóncavo, debido a la estabilización propuesta por Gais entre el nucleófilo y el carbonilo. La aproximación del nucleófilo por este lado dispone mayoritariamente el grupo éster en el lado convexo ( $C_4$ -exo), lo cual evita interacciones desestabilizantes entre dicho grupo, el anillo de furanona y el nucleófilo entrante. En el caso de los biciclos 5-sulfonilo el nucleófilo ataca a C-4, un centro más próximo a la fusión con el anillo de furanona, por lo que su aproximación por el lado cóncavo será estéricamente más impedida. Adicionalmente las interacciones electrostáticas entre el carbonilo y el nucleófilo disminuyen su importancia al situarse ambos a mayor distancia.



#### 4.2.2. Reacciones de apertura del anillo de furanona

Las 5-alcoxi-furan-2(5*H*)-onas enantioméricamente puras son un ejemplo de los denominados por Trost “aldehídos quirales” y son considerados de gran utilidad como componentes para alquilaciones alílicas asimétricas catalizadas por paladio y otras reacciones estereoespecíficas en el doble enlace. Además, estas furanonas son funcionalmente equivalentes a un ácido 4-oxobut-2-enoico con ambas funciones protegidas, por lo que pueden utilizarse para la preparación de compuestos con la unidad de furanona formando parte de una estructura compleja,<sup>105</sup> o sin dicha unidad.<sup>106</sup>

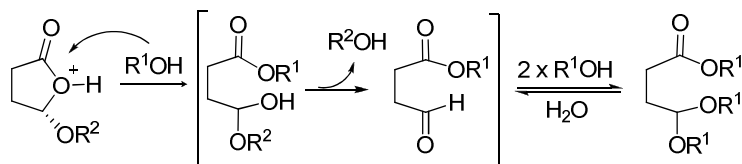
Hasta ahora la estructura 5-alcoxifuranona ha servido como inductor de diastereoselectividad en las reacciones hasta ahora estudiadas. Primero en la cicloadición [3+2] controlando la cara de adición del dipolo por la opuesta a la que se encuentra el OR. Y después en las reacciones de hidrogenación y adición conjugada en sistema de ciclopenta[c]furan-1-ona, provocando una diferenciación notable de las caras del enlace C=C. Por ello una vez llevadas a cabo las adiciones de Michael, pensamos que era de gran interés sintético la apertura del anillo de furanona de forma selectiva y sin erosión de la pureza óptica, con el fin de obtener los ciclopentanos correspondientes altamente funcionalizados.

Para transformar en un solo paso las 3-alcoxi-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]furan-1-onas en los correspondientes 2-(dimetoximetil)ciclopentanocarboxilato de metilo (éster-acetal) se decidió emplear el procedimiento descrito por nuestro grupo de investigación para la transformación de 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas en sus correspondientes ésteres-acetales cis.<sup>107</sup> El procedimiento es sencillo y consiste en el tratamiento de la furanona con una disolución de ácido sulfúrico al 1% en alcohol (MeOH) a temperaturas de 0 a 25 °C. El mecanismo de esta reacción consiste en la apertura del anillo de furanona, por ataque del alcohol al carbonilo, y posterior acetalización del aldehído resultante para dar lugar al éster-acetal (Esquema 2.108).

<sup>105</sup> a) b) X. Zhang, H. Huang, Q. Chen *J. As. Nat. Pr. Res.* ( Journal of Asian Natural Products Research) **2005**, 7, 711–721b) G. J. Tanoury, M. Chen, Y. Dong, R. E. Forslund, D. Magdziak *Org. Lett.* **2008**, 10, 185.

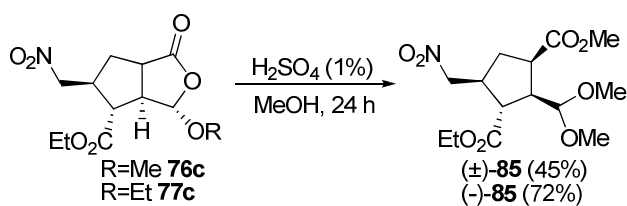
<sup>106</sup> a) Y. Morita, H. Tokuyama, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2005**, 7, 4337-4340 (Kainico) 5-aciloxi, 1,3-dipolarazometin iluro; b) S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227-22238.

<sup>107</sup> a) F. Fariña, M. V. Martín, M. R. Martín, ES Patent 422781, 143, 1974. b) F. Fariña, M. V. Martín, M. R. Martín, F. Sanchez *Synthesis* **1977**, 642-644



Esquema 2.108

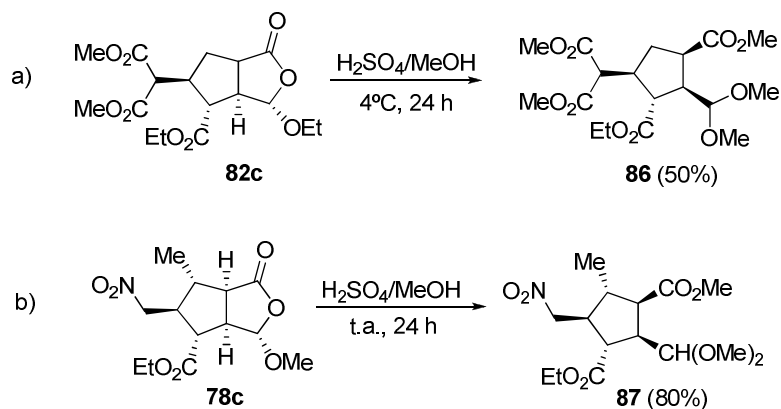
La reacción a temperatura ambiente de los ésteres-biciclos **76c** y **77c** con exceso de metanol y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 1% dio lugar, después de 24 horas de reacción, a los ciclopentanos racémico y ópticamente puro **85**, indicados en el Esquema 2.109. Esto indica que la reacción es totalmente quimioselectiva ya que no se observan indicios de producto de transesterificación del éster etílico.



Esquema 2.109

El distinto rendimiento con que se aislaron, por cromatografía en columna, el ciclopentano **85** racémico (45%) y el enantioméricamente puro  $(-)\text{-85}$  (72%), se debe a que la purificación del primero se realizó con gel de sílice que cataliza la reacción de ciclación del éster-acetal para dar lugar a la metoxifuranona de partida. Esta reversión de la reacción también se observa en el tubo de resonancia cuando se utiliza como disolvente  $\text{CDCl}_3$  por lo que se empleó diclorometano- $\text{d}_2$  o acetona- $\text{d}_6$  para la caracterización de estos productos por RMN. Para evitarlo, el compuesto  $(-)\text{-85}$  fue cromatografiado sobre gel de sílice tratada previamente con  $\text{NEt}_3$ , para neutralizar su acidez.

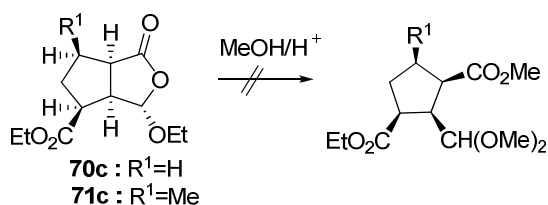
Por tratamiento con  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /metanol, el aducto bicíclico **82c** se transforma en el ciclopentano esperado **86** (Esquema 2.110 a), el cual presenta, además del acetal, tres funciones éster distintas. Esta reacción constituye otro excelente ejemplo de la alta quimioselectividad del método.



Esquema 2.110

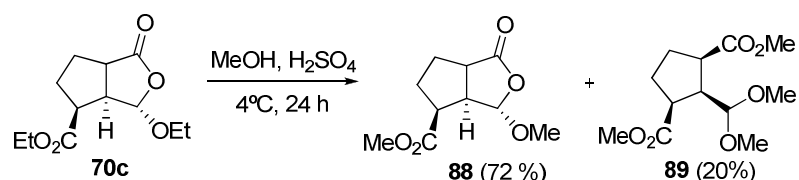
Para demostrar que los aductos obtenidos en las cicloadiciones de las furanonas con alenos pueden dar ciclopentanos con sustituyentes en los cinco carbonos y gran diversidad funcional se llevó a cabo la apertura del compuesto **78c** al ciclopentano altamente funcionalizado **87** con buen rendimiento (Esquema 2.110 b).

Otro de los objetivos sintéticos que nos planteamos para ver el alcance estructural de las transformaciones consistió en la obtención de ciclopentanos tri- y tetrasustituídos con todos los sustituyentes en cis. Intentamos infructuosamente la reacción de apertura de **70c** y **71c** que presentan un éster etílico en posición 4-endo del sistema hexahidrociclopenta[c]furan-1-ona (Esquema 2.111).



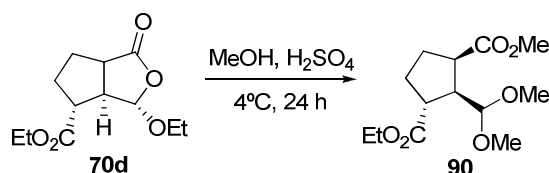
Esquema 2.111

A pesar de no conseguirse el objetivo propuesto, para justificar que a partir de estos compuestos no se forme el producto esperado, aislamos y caracterizamos los productos obtenidos en la reacción de **70c**. Los productos formados fueron el compuesto bicíclico **88** (producto de doble intercambio Et/Me de **70c**) y el 2-(dimetoximetil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dietilo **89**, con rendimientos del 72 y 20%, respectivamente (Esquema 2.112).



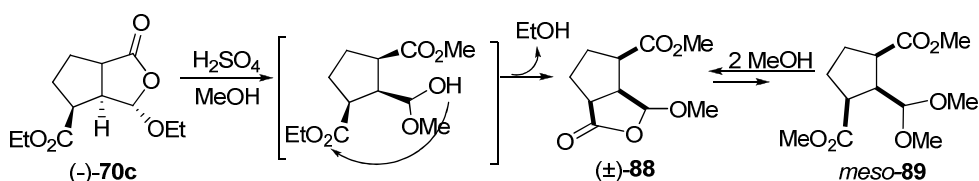
Esquema 2.112

La transesterificación del éster etílico no se había observado en las reacciones de apertura de biciclos en los que el grupo etoxicarbonilo en C-4 se encontraba en disposición exo. Aunque a la vista de los productos **88** y **89** es lógico proponer la transesterificación, pensamos que su formación se debe fundamentalmente a la disposición endo del grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$ . Esta hipótesis se confirmó ya que en las mismas condiciones el epímero en C-4 **70d** (con el grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$  en disposición exo) conduce al éster-acetal esperado **90** (Esquema 2.113).



Esquema 2.113

La explicación propuesta para que los compuestos con el grupo éster en disposición endo del biciclo, y por tanto en cis respecto del anillo de furanona, no den lugar al producto esperado, radica en el hemiacetal intermedio indicado en el Esquema 2.114. Por ataque intramolecular del oxígeno hidroxílico al éster etílico, se forma el producto racémico ( $\pm$ )-**88**, el cual, por apertura y acetalización da lugar al ciclopentano *meso* **89** (Esquema 2.114).

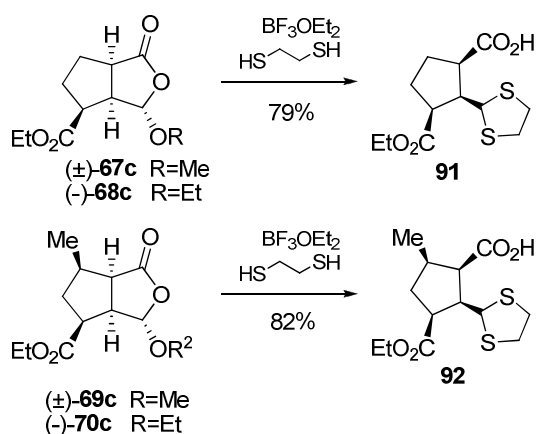


Esquema 2.114

El hecho de que los isómeros con el grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$  en disposición endo no den el producto esperado con  $\text{MeOH}/\text{H}^+$  y si los que tienen exo dicho grupo, nos sirve para

confirmar químicamente la estereoquímica del carbono C-4 en aquellos compuestos que pudieron ser abiertos por este método.

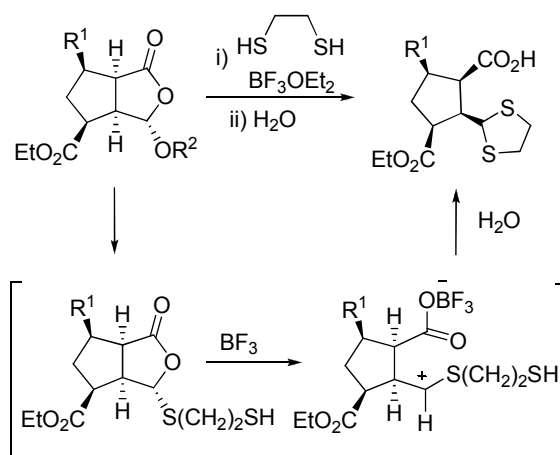
Ante la imposibilidad de obtener los ciclopentanos sustituidos con todos los grupos en *cis* por apertura con  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ , decidimos explorar otro método para abrir las 5-alcoxifuran-2(5H)-onas, que también conduce a derivados del ácido 2-formilciclopentanocarboxílico. Se trata del descrito por nuestro grupo de investigación, consistente en el tratamiento de la 5-alcoxifuranona con la cantidad equimolecular de etanoditiol en presencia de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>108</sup> En estas condiciones, los compuestos ( $\pm$ )-**67c**, **68c**, ( $\pm$ )-**69c**, y **70c**], que no dan lugar a los esteres-acetales, conducen con buenos rendimientos a los correspondientes ácidos-tioacetales **91** y **92** racémicos y enantioméricamente puros (Esquema 2.115).



Esquema 2.115

El curso de esta reacción no se conoce con exactitud pero, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en distintas condiciones experimentales (temperatura y proporción tiol/furanona),<sup>108</sup> se puede proponer un mecanismo como el indicado en el Esquema 2.116. La transformación consta de dos etapas. En la primera tiene lugar la sustitución del grupo  $\text{OR}^2$  por el  $\text{SR}$  dando lugar a la alquiltiofuranona. En la etapa siguiente, el ácido de Lewis facilita la apertura del anillo de furanona para dar lugar a un catión que, por ataque intramolecular del tiol, conduce al tioacetal.

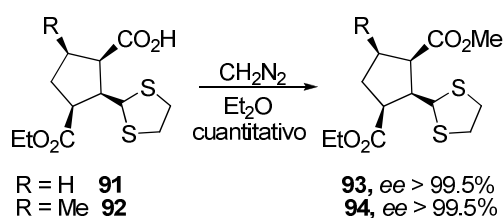
<sup>108</sup> Fariña, F.; Martín, M. R.; Parellada, M. D. J. Chem. Research (S), **1984**, 250. (M), 2213.



Esquema 2.116

A la vista del resultado obtenido con etanoditiol y los compuestos **67c**, **68c**, **69c** y **70c**, se pone de manifiesto la facilidad del ataque nucleófilo intramolecular que conduce al tioacetal cíclico, por lo que puede pensarse que utilizando el etienglicol se llegaría a los correspondientes ácidos-acetales. Pero es de esperar que el rendimiento del etilenacetal no sería bueno en condiciones de formación del tioacetal ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{RSH}$ ) ni del acetal ( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{ROH}$ ) por lo que no se llevaron a cabo estas reacciones.

Para determinar el exceso enantiomérico de los ácidos **91** y **92**, y comprobar que la pureza óptica de los compuestos se mantiene a lo largo de toda la secuencia de síntesis, se llevó a cabo metilación de los ácidos racémicos y ópticamente puros con diazometano (Esquema 2.117), obteniéndose los correspondientes ésteres con rendimiento cuantitativo. Su *ee* determinados por HPLC, utilizando columna quiral (Daicel Chiralcell OD), fueron superiores al 95.5.

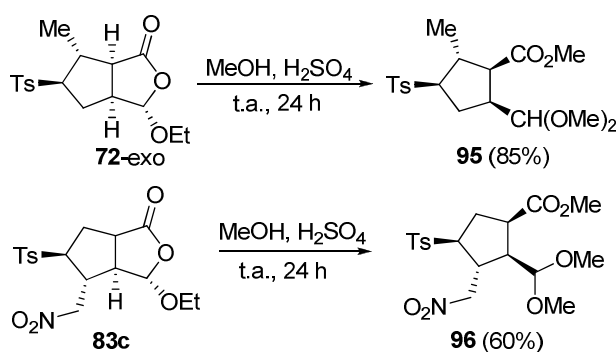


Esquema 2.117

Esto demuestra que a partir de la sulfínilfuranona **1a** se pueden obtener, a través de la ruta mostrada los ciclopentanocarboxilatos de metilo tri- y tetrasustituídos,

con todos los sustituyentes en *cis* ópticamente puros. Esto indica que desde las sulfonilfuranonas en ninguna de las etapas de la ruta se produce pérdida de pureza óptica.

Las 5-tosilhexahidrociclopenta[c]furan-1-onas, al no presentar el grupo etoxicarbonilo en C-4, independientemente de la estereoquímica que adopten sus sustituyentes, podrán conducir a los ésteres-acetales por apertura del anillo heterocíclico con MeOH/H<sup>+</sup>. Se llevó a cabo la transformación de las sulfonas bicíclicas **72-exo** y **83c** en los correspondientes ciclopentanos **95** y **96** con cuatro estereocentros contiguos (Esquema 2.118). A temperatura ambiente y después de 24 horas de reacción los rendimientos fueron superiores al 60%.



Esquema 2.118

#### 4.2.3. Determinación de las estructuras

La determinación de la estructura tanto de los productos de las adiciones de Michael a los cicloaductos como de los de apertura del anillo de furanona obtenidos, se llevó a cabo a partir de sus datos espectroscópicos, fundamentalmente de RMN. Los espectros de RMN muestran las señales correspondientes a la unidad de ciclopenta[c]furan-1-ona o de ciclopentano, junto con las de los sustituyentes del esqueleto cíclico. Por tanto, teniendo en cuenta la naturaleza de los productos de los que provienen, la asignación de los productos obtenidos puede establecerse de forma inequívoca. La determinación de la estereoquímica de los productos se ha realizado teniendo en cuenta la de los productos de partida, estudios de RMN bidimensionales,

fundamentalmente los NOESY de algunos de los compuestos, y el análisis de difracción de rayos X.

La asignación estructural y configuracional inequívoca de **76d** se llevó a cabo por difracción de rayos X (Figura 2.22). Puede observarse que los cuatro sustituyentes del carbociclo adoptan la disposición *cis*.

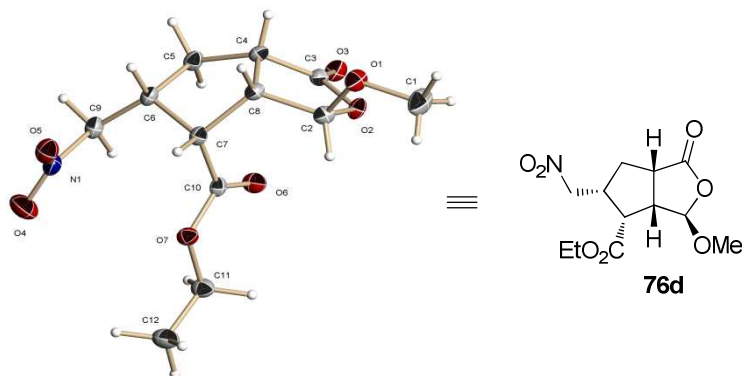


Figura 2.22

La estereoquímica del producto **77c**, que presenta unos espectros de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) idénticos a los de **76c** (estereoisómero mayoritario de adición de nitrometano a (-)-**55**) excepto las señales correspondientes al grupo OR en C-3, se determinó por presentar efecto NOE (pero no COSY), entre el protón en C-4 y los protones en C-3 y los del metileno unido al grupo nitro (C-5'). Esto revela que el protón en C-4 y el grupo  $\text{CH}_2\text{NO}_2$  están orientados hacia la cara interna (lado cóncavo) del biciclo, donde se encuentra el protón en C-3 (Figura 2.23).

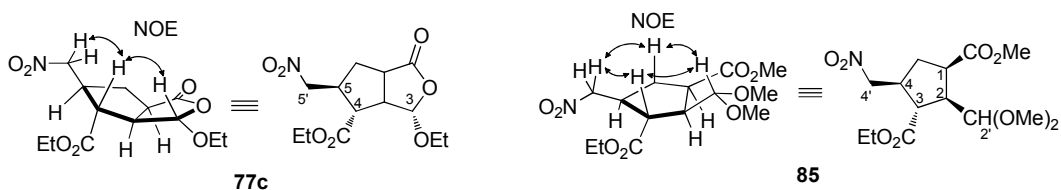


Figura 2.23

La estereoquímica del éster-acetal **85**, formado a partir de **77c**, determinada por un experimento NOESY, confirma la estructura de **77c**, puesto que indica que el grupo etoxycarbonilo en **85** adopta una disposición *trans* respecto a los grupos  $\text{CH}_2\text{NO}_2$  y acetal



[NOE del protón en C-3 (Figura 2.23) con el acetálico (C-2') y el metileno exocíclico (C-4')].

La estereoquímica de **83c**, producto mayoritario de adición de nitrometano a la sulfona ópticamente pura (+)-**58**, también se determinó por experimento NOESY. El NOE entre los protones sobre C-3 y C-4 indica que el grupo nitrometilo está en el lado convexo del biciclo (Figura 2.24). Esto se confirma por los efectos NOE entre el metileno 4' y el protón en C-3a. La disposición *trans* de los grupos tosilo y CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> y, por tanto, la orientación del grupo tosilo hacia el lado cóncavo del biciclo, se determina por los efectos NOE entre el protón en C-5 con el metileno 4' y el protón en C-3a.

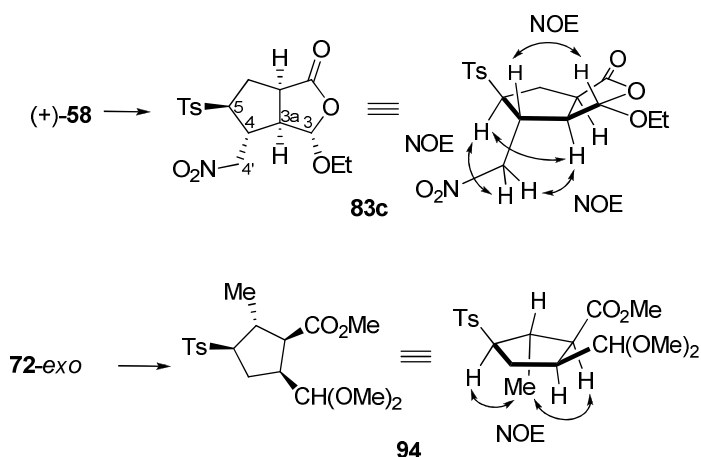


Figura 2.24

Otro experimento NOESY del ciclopentanocarboxilato **94** nos permite asignar la relación *trans* del grupo metilo con respecto a los grupos CO<sub>2</sub>Me y tosilo y, por lo tanto, la relación *trans* entre el grupo metilo y el anillo de lactona en el producto de hidrogenación **72-exo** del cual procede (Figura 2.24).

La estereoquímica de **80c**, isómero mayoritario formado por adición de malonato de dimetilo a (±)-**26**, se determinó también mediante experimento NOESY. La existencia de picos cruzados entre el protón en C-3 y en C-4 indica la disposición *trans* del grupo etoxycarbonilo y el anillo de furanona. Por otra parte, el NOE entre el protón en 3a y el protón en C-5 muestra que el resto de malonato está orientado hacia la cara cóncava del biciclo (Figura 2.25)

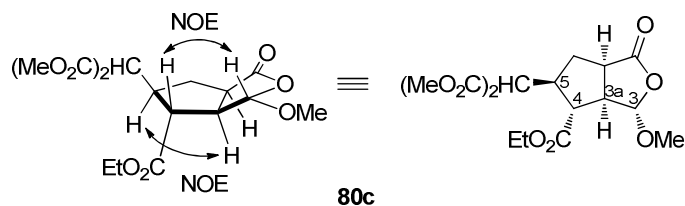
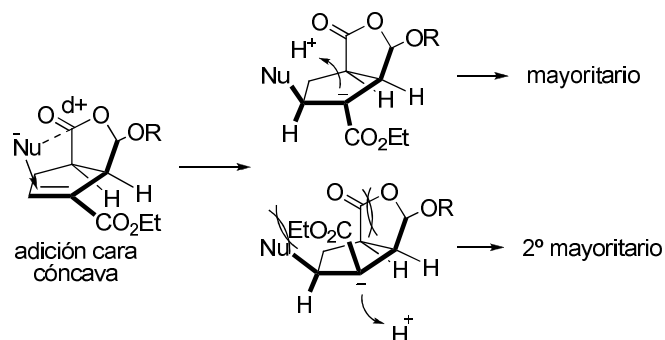


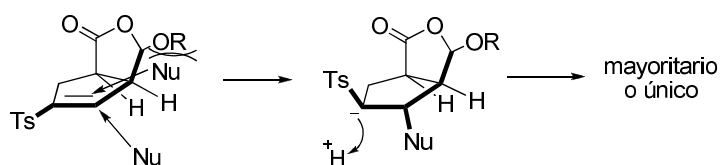
Figura 2.25

#### 4.2.4. Curso estereoquímico

La estereoquímica obtenida en las adiciones conjugadas a los ciclopenta[c]furan-4-carboxilatos puede explicarse en base al modelo propuesto Gais. La aproximación del nucleófilo está favorecida por la cara cóncava del biciclo debido a una interacción electrostática estabilizante con el carbono carbonílico. La disposición trans del nucleófilo entrante y del grupo éster esta favorecida para evitar repulsiones estéricas de este grupo tanto con el nucleófilo como con el anillo de furanona (Esquema 2.119).



En cambio la situación en las 5-*p*-tolilsulfonilociclopenta[c]furan-1-onas es muy diferente, ya que la posición electrofílica es el carbono contiguo a la fusión de los anillos (C-4) por lo que el ataque del nucleófilo por la cara cóncava esta estéricamente muy impedido. Además, al encontrarse el C-4 más alejado del carbono carbonílico, la interacción con el nucleófilo que propone Gais no estabilizará o lo hará menos que cuando el ataque se produce sobre C-5. Esas dos causas son las que justifican que en las sulfonas la cara preferida de adición sea la convexa (Esquema 2.120).



Esquema 2.120

La estereoquímica *trans* del nucleófilo y del tosilo que presentan el aducto único (Nu= malonato) o mayoritario (Nu= CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, 87:13) que se obtienen a partir de las sulfonas, se puede justificar porque así se evita la interacción “próxima” a 1,2-sinclinal desestabilizante. De forma análoga la mayor estereoselectividad observada en las reacciones con malonato, puede justificarse en base a su mayor tamaño respecto del nitrometano.

## 5. Conclusiones

*A.- Del estudio realizado en esta Memoria de reacciones de alenoatos catalizadas por trifenilfosfina, se llega a las siguientes conclusiones:*

- I. Las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas son excelentes sustratos para la reacción cicloadición [3+2] de alenoatos catalizada por fosfinas (reacción de Lu) a pesar de tratarse de olefinas monoactivadas (un solo grupo electrón atrayente) y  $\beta$ -sustituidas. Los cicloaductos se obtienen con total regio y estereoselectividad facial.
- II. El grupo *p*-tolilsulfinilo en posición 3 de la 5-etoxifuran-2(5*H*)-onas, aunque no controla la estereoselectividad facial, incrementa la reactividad y la *endo*-selectividad con el 2,3-pentadienoato de etilo. Además, los 6a-*p*-tolilsulfinil cicloaductos se desulfinilan fácilmente con amalgama de aluminio dando 3-etoxi-3,3a,6,6a-tetrahidro-1-oxociclopenta[*c*]furan-4-carboxilatos de etilo enantioméricamente puros.
- III. La 3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona, la 3-*p*-tolilsulfinil-5,6-dihidropiran-2-ona y la 2-*p*-tolilsulfinilciclopent-2-en-1-ona no reaccionan con alenoatos en presencia de PPh<sub>3</sub> para dar lugar a los cicloaductos esperados, debido a la isomerización del doble enlace y posterior transposición sulfóxido-sulfenato.

*B.- De las reacciones con arilalenilsulfonas estudiadas en esta Memoria se llega a las siguientes conclusiones:*

- IV. Las arilalenilsulfonas reaccionan con olefinas deficientes en electrones, catalizadas por trifenilfosfina, dando lugar al cicloaducto ciclopenténico con el grupo arilsulfonyl soportado por el carbono central del fragmento de tres carbonos. No siguiendo, por tanto, el mecanismo habitualmente admitido para la reacción de alenoatos.
- V. El nuevo mecanismo permite llevar a cabo reacciones con sulfonilalenos  $\gamma$ - (Me, Et o Ph) y  $\alpha$ - (Me) sustituidos. Sin embargo, con  $\alpha$ -fenil-,  $\gamma,\gamma$ -dimetil-

o  $\gamma$ -metil- $\alpha$ -butil-arilsulfonilalenos las cicloadiciones no tienen lugar.

- VI. La reacción de alenil aril sulfonas con 5-alcoxifuran-2(5H)-onas, catalizadas por nucleófilos (trifenilfosfina, arilsulfonato sódico o nitrito sódico) conducen a 3-alcoxi-5-arilsulfonil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1-oxociclopenta[c]furanos como únicos aductos, con completa estereoselectividad facial.
- VII. El grupo *p*-tolilsulfinilo en posición 3 de la 5-etoxifuran-2(5H)-onas, aunque no controla la estereoselectividad facial, incrementa la reactividad y permite obtener aductos enantioméricamente puros, que pueden desulfonilarse selectivamente y con buen rendimiento con amalgama de aluminio, sin deterioro de su pureza óptica.
- VIII. Las arilalenilsulfonas se pueden considerar como equivalentes sintéticos del aleno, ya que los aductos obtenidos pueden desulfonilarse con amalgama de sodio.

*C.- De las transformaciones realizadas sobre los aductos de las 5-alcoxifuran-2(5H)-onas para evaluar su potencial como intermedios de síntesis se llega a las siguientes conclusiones:*

- IX. El grado de selectividad de las adiciones de nucleófilos a las 3-alcoxi-5-*p*-tolilsulfonil-3,3a,6,6a-tetrahidro-ciclopenta[c]furan-1-onas es mayor que a los 3-alcoxi-3,3a,6,6a-tetrahidro-1-oxociclopenta[c]furan-4-carboxilatos de etilo y la cara por la que ataca preferentemente el nucleófilo a las sulfonas (lado convexo) es la opuesta a la de los ésteres (lado cóncavo).
- X. Los aductos obtenidos a partir de las 5-alcoxifuran-2(5H)-ona, por transformaciones sencillas, dan lugar de forma estereoselectiva a derivados del ácido ciclopentancarboxílico enantioméricamente puros, que poseen gran diversidad funcional y están sustituidos en todos sus átomos de carbono.

## 6. Parte experimental

### 6.1. Técnicas generales

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo F<sub>254</sub> de 0,2 mm de espesor (*Merck*). El análisis de las placas se llevo a cabo con luz ultravioleta de 254/365 nm<sup>-1</sup> y/o 2,4-dinitrofenilhidracina, y/o ácido fosfomolibdico. La separación y purificación de los productos obtenidos, salvo en los casos en los que se indica lo contrario, se efectuaron mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 *Merck* (230-400 mesh ASTM). El eluyente empleado y las proporciones de disolventes (volumen/volumen) se indican en cada caso.

Los puntos de fusión (**P.f.**) se determinaron en un aparato *Gallen Kamp* en tubos capilares abiertos.

Las rotaciones ópticas ( $[\alpha]_D^{20}$ ) se midieron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*, indicándose en cada caso la concentración *c* (1 g/100 ml) y el disolvente empleado.

Los espectros de infrarrojo (**IR**) se registraron en un espectrómetro *Perkin-Elmer 283* entre 4000 y 500 cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de masas (**EM**) se han registrado en un espectrómetro *VG AutoSpec* utilizando condiciones de FAB<sup>+</sup> a 70 eV; los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (*m/z*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron a 70 eV. La técnica empleada se especifica en cada caso.

Los análisis elementales se realizaron en el analizador *Perkin-Elmer 2400 CHNS/O serie II* y se expresan en porcentaje.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (**RMN**) se registraron en espectrómetros *Bruker AC-300* y *Bruker AVII-300* utilizando la técnica FT a 300 y 75 MHz para <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, respectivamente. Todos los espectros se realizaron a temperatura ambiente y empleando como disolvente cloroformo deuterado (a menos que se indique otro disolvente). Los valores de los desplazamientos químicos se dan en unidades  $\delta$  (ppm)

relativas a la señal del disolvente deuterado utilizado. Los valores de las constantes de acoplamiento están expresadas en hertzios. Las multiplicidades se representan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete) y m (multiplete), td ( $J_t > J_d$ ).

La determinación de pureza óptica (*ee*) se ha llevado a cabo con un HPLC *Agilent 1100* equipado con una columna quirales y utilizando como fase móvil hexano e isopropanol.

### Disolventes y reactivos

Los disolventes anhidros empleados se secaron mediante los procedimientos habituales: el tetrahidrofurano y el éter etílico se presecaron sobre KOH y  $\text{CaCl}_2$ , respectivamente y posteriormente se destilaron sobre sodio en presencia de benzofenona como indicador bajo atmósfera de Argón. El diclorometano se presecó sobre  $\text{CaCl}_2$  y se destiló sobre pentóxido de fósforo<sup>109</sup>.

La mayoría de los reactivos comerciales se compraron a Aldrich o Fluka y se utilizaron sin tratamiento, excepto la diisopropilamina que se destiló sobre KOH.

La mayor parte de las reacciones fueron llevadas a cabo en condiciones anhidras bajo presión positiva de argón.

### Preparación de amalgama de aluminio $[\text{Al}(\text{Hg})]$ <sup>110</sup>

Las láminas de papel de aluminio, se introducen en una disolución de HCl al 10% durante 15 segundos, se lavan con agua destilada, se introducen en una disolución de  $\text{HgCl}_2$  al 5% durante 20-30 segundos y posteriormente se lavan con etanol y éter etílico. La amalgama así preparada se utiliza inmediatamente en las reacciones de desulfonilación.

### Preparación de amalgama de sodio $[\text{Na}(\text{Hg})]$ al 6%.<sup>111</sup>

A un matraz bajo atmósfera de argón con sodio (3 g) se adiciona gota a gota mercurio (50 g) a través de un embudo de adición a presión compensada. Después de caer las primeras gotas de mercurio el matraz se calienta hasta que el sodio comienza a fundirse y se continúa la adición. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente

<sup>109</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armargo, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 2<sup>nd</sup> Ed., 1989.

<sup>110</sup> Corey, E.J.; Chaykovsky, M. J. Am. Chem. Soc., **1965**, 87, 1345.

<sup>111</sup> Hudlický, M. "Reductions in Organic Chemistry" John Wiley&Sons, New York, **1984** (pág 212).

mientras se agita manualmente. El sólido se tritura y se conserva bajo atmósfera de argón.

### Síntesis de diazometano<sup>112113</sup>

A una mezcla de 168 g de hielo y 28 g (0.28 mol) de ácido sulfúrico concentrado se le adiciona, con agitación, una disolución formada por N-metilurea (0.42 mol), nitrito sódico (0.42 mol) y 70 ml de agua, enfriada en un baño de hielo y sal, a tal velocidad que la temperatura de reacción no supere los 0 °C. La *N*-metil-*N*-nitrosourea precipita en el medio de reacción, se separa por filtración y se lava con 20 ml de agua fría. Rendimiento: 61%

En un vaso de precipitados se prepara una mezcla formada por 2,8 ml de disolución acuosa de hidróxido potásico al 40% y 8.3 ml de éter. Se enfría a -10 °C y se le adiciona, con agitación, la *N*-metil-*N*-nitrosourea (8.1 mmol) procurando que la temperatura de reacción no supere los 0 °C. Una vez finalizada la adición, se separan las fases en un embudo de decantación. La disolución etérea (8.3 ml, 0.6M), la cual contiene el diazometano, se almacena en un frasco de topacio con un tapón sin esmerilado y con varias lentejas de hidróxido potásico.

---

<sup>112</sup> Arndt, F. Organic Syntheses, Coll. Vol. II, **1943**, 461.

<sup>113</sup> Arndt, F. Organic Syntheses, Coll. Vol. II, **1943**, 165.

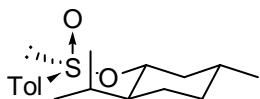


## 6.2. Síntesis de sustratos de partida

### 6.2.1. Síntesis de dipolarófilos

#### 4,4-Dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoatos de *t*-butilo (6ab).<sup>49</sup>

(-)-[1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-Toluenosulfinato de mentilo.



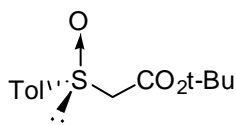
Sobre una disolución de cloruro de tionilo (133 ml, 1.83 mol) en benceno (300 ml), enfriada a 0 °C y bajo agitación, se adiciona lentamente (durante 2 h.) *p*-toluenosulfinato sódico (114 g, 0.64 mol), previamente secado mediante destilación azeotrópica con tolueno. Finalizada la adición, se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se destila el azeótropo de benceno y cloruro de tionilo, añadiendo sucesivas cantidades de benceno (3 x 50 ml) para eliminar el cloruro de tionilo, destilando las últimas trazas de éste a presión reducida. Una vez formado el cloruro del ácido, se adiciona Et<sub>2</sub>O anhidro (274 ml) apareciendo un precipitado de NaCl. A continuación, sobre la mezcla de reacción a 0 °C se adiciona lentamente (durante 3 h.) una disolución de (-)-mentol (100 g, 0.64 mol) en piridina (136 ml) y posteriormente, se deja subir la temperatura manteniendo la agitación otras 2 h. Al cabo de este tiempo se enfría de nuevo a 0 °C y se añaden 274 ml de agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl al 20% (2 x 140 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 90 ml). La disolución etérea se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite de color amarillento que se disuelve en 200 ml de acetona caliente. Sobre esta disolución se añaden 3 ml de HCl concentrado y se deja cristalizar a baja temperatura (-20 °C). El precipitado obtenido como agujas blancas se lava con hexano frío y las aguas de cristalización se concentran. Con el concentrado se repiten las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces. Rendimiento 72%.

P.f. 108-109 °C (Bib.<sup>2</sup> 110 °C).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -199.5 (c=2, acetona) [Bib.<sup>2</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -202.0° (c=2, acetona)].

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)  $\delta$  7.59 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 4.12 (dt, *J* 10.7 y 4.5, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.77-0.80 (m, 6H), 0.96 (d, *J* 6.4, 3H), 0.86 (d, *J* 7.2, 3H), 0.71 (d, *J* 6.7, 3H).

(+)-(R)-*p*-Tolilsulfinilacetato de *t*-butilo.<sup>114</sup>

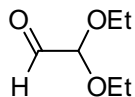


A una disolución de diisopropilamina (4.8 ml, 34.5 mmol) en THF (150 ml), bajo argón y enfriada a -78 °C, se adiciona *n*-BuLi 2.4 M (14.37 ml). Una vez formada la LDA (30 minutos) se adiciona gota a gota el acetato de *t*-butilo (6.8 ml, 50.6 mmol). Finalizada la adición se mantiene la agitación a -78°C durante 1 hora tras la cual se añade una disolución de (-)-*p*-toluenosulfonato (5 g, 17 mmol) en THF (25 ml). Se deja que la mezcla de reacción alcance los 0 °C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. Se añade disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra el desecante y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1) obteniéndose 4.167 (16.3 mmol) de producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 96%.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +150.1 (c=2.25, EtOH) [Lit.<sup>7</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>= +149 (c=2.25, EtOH)].

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)  $\delta$  7.60 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H), 3.83 y 3.58 (sistema AB, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

2,2-Dietoxietanal.



Una disolución de 20 g (0.35 mol) de glioxal, obtenido por liofilización de una disolución acuosa al 40% de dicho compuesto, 190 ml (3.24 mol) de etanol y 1.3 g (7 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado se calienta a reflujo durante 3 horas. A la mezcla, enfriada en un baño de hielo/agua, se le añaden 5.1 g de bicarbonato sódico y se deja agitando durante 5 minutos. Se filtra y el etanol se elimina a presión reducida, sin calentar. El residuo se destila rápidamente (se forma un polímero). Se obtienen 13.2 g (0.10 mol) de 2,2-dietoxietanal. Rendimiento: 30%.

P.e. 80-85 °C/20mm Hg. (Bib.<sup>3</sup> 60-65 °C/4mm Hg).

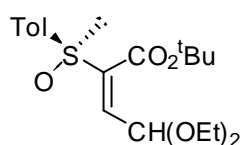
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)  $\delta$  9.45 (d, *J* 2.0, 1H), 4.56 (d, *J* 2.0, 1H), 3.75 (m, 4H), 1.25 (t, 6H).

<sup>114</sup> Itoh, N.; Matsuyama, H.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Iyoda, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1995**, 68, 3121.

#### 4,4-Dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoatos de *t*-butilo (**6**).<sup>51</sup>

A una disolución de 24 mmol del *p*-tolilsulfinilacetato de *t*-butilo y 36 mmol de 2,2-dietoxietanal en 52 ml de acetonitrilo, mantenida en atmósfera inerte a 60°C y con agitación, se adicionan 36 mmol de piperidina. Después de 60 horas a 60 °C, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 4:1). Se obtiene un aceite correspondiente a la mezcla de los butenoatos isómeros *E* y *Z*. El isómero *E* se separa por cristalización de hexano. Proporción *E/Z*, 95:5. Rendimiento 80%.

**Isómero (*E,S*)-1a.** Sólido blanco.



**P.f.** 65-66°C. (recristalizado de hexano).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +232.0 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>). [Lit.<sup>1</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +232 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$  7.56 y 7.26 (sistema AA'BB', 4H), 7.03 (d, *J* 6.9, 1H), 5.80 (d, *J* 6.9, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.23 (t, *J* 7.1, 3H), 1.21 (t, *J* 7.1, 3H).

**Isómero (*Z,S*)-1b.** Aceite amarillo

**<sup>1</sup>H RMN<sup>a</sup>**  $\delta$  7.10 (d, *J* 7.5, 1H), 6.28 (d, *J* 7.5, 1H).

#### 5-Etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(*5H*)-onas (**1ab**).<sup>49</sup>

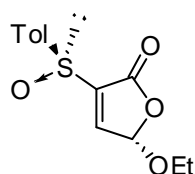
A una disolución del (*E*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo **1a** (13 mmol) en diclorometano (90 ml), enfriada a -22 °C, se le adiciona 10 ml (130 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se deja agitando a -22 °C durante 30 minutos. El exceso de ácido trifluoroacético se neutraliza con disolución saturada de bicarbonato sódico, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano. El combinado de extractos orgánicos se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo analizado por <sup>1</sup>H RMN muestra únicamente las señales

<sup>a</sup> El resto de las señales coinciden con el isómero **a**.

correspondientes a las furanonas epímeras en el C-5 **2a** y **2b** en proporción 1:1. Rendimiento 96%.

**[S<sub>5</sub>,S<sub>5</sub>]-5-Etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona (**1a**).**

El isómero **1a** se obtiene puro como un sólido blanco por cristalización de acetona/hexano. Sólido blanco.

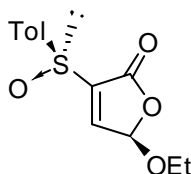


P.f. 125-126 °C (Lit.<sup>1</sup> 125-126 °C).

$[\alpha]_D^{20}$ : +356.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>1</sup>  $[\alpha]_D^{20}$ : +356 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.68 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 5.91 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (t, *J* 7.0, 3H).

**(R<sub>5</sub>,S<sub>5</sub>)-5-Etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona (**1b**)**

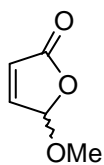


Se aísla como aceite amarillo por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, éter 95:5) a partir de una mezcla **1a+1b** enriquecida en **1b**, obteniéndose con un *ed* ≥ 90% (medido por <sup>1</sup>H RMN). Los datos se han obtenido a partir de una mezcla en proporción 96:4 de **1a+1b**.

$[\alpha]_D^{20}$  = +203.0 (obtenido a partir de la mezcla 96:4) y +205.5 (calculado teniendo en cuenta el valor de + 356.0 para **1a**) (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Bib.<sup>1</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = +205 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)  $\delta$ : 7.65 (d, *J* 1.2, 1H), 7.69 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.00 (d, *J* 1.2, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.24 (t, *J* 7.1, 3H).

### 5-Metoxifuran-2(5H)-ona [(±)-2].<sup>52</sup>

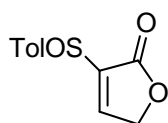


Se disuelven 135 ml de furfural recién destilado en 1,5 litros de metanol y se le añade 1 g de eosina (disuelta en metanol). La mezcla se irradia en corriente de aire con una lámpara OSRAM HQL 125W hasta que se comprueba que el furfural ha desaparecido (entre 140-150 horas). Finalizada la reacción se añaden a la disolución 0,5 g de pentóxido de vanadio y se elimina el metanol por destilación a presión normal, hasta un volumen de unos 300 ml. Se termina de eliminar el disolvente en el rotavapor y el residuo se destila a presión reducida, obteniéndose el compuesto **4** con un rendimiento que oscila entre 50-60%.

P.e. 90 °C/14 mmHg.

<sup>1</sup>H RMN δ 7.21 (dd, *J* 5.8 y 1.2, 1H), 6.24 (dd, *J* 5.8 y 1.3, 1H), 5.86 (t, *J* 1.2, 1H), 3.58 (s, 3H).

### 3-(*p*-Tolilsulfinil)furan-2(5H)-ona (**3**)<sup>53</sup>



A una disolución de 11.2 g (45.5 mmol) de *p*-tolildisulfuro en 37.5 ml de ácido acético, se adiciona, a temperatura ambiente y lentamente, 9.5 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y mezcla se agita durante 24 horas. A continuación se adiciona a la mezcla de reacción 100 ml de agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub>, se seca y se elimina el disolvente a vacío. Al crudo de reacción se adiciona hexano hasta que el producto precipita.

A una disolución de LiHMDS (19.1 mmol) en 3 ml de THF, a -78 °C, se adiciona lentamente 690 μl (8.98 mmol) de 3,4-dihidrofuran-2(5H)-ona y se mantiene bajo agitación durante 30 minutos. A continuación se adiciona una disolución de 5.0 g de *p*-tolilsulfonotioato de *S-p*-tolilo (obtenido en el párrafo anterior) en 25 ml de THF y se deja a -78 °C durante 4 horas con agitación. A continuación se deja la reacción a temperatura ambiente durante una noche y posteriormente se adiciona agua y se extrae con éter y acetato de etilo. Se unen las fases orgánicas y se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2.1 g de 3,3-bis(*p*-tolilsulfanil)dihidrofuran-2(3H)-ona. Rendimiento 68%.

A una disolución de 2,1 g de bis(*p*-tolilsulfanil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona en 25 ml de cloroformo enfriada a 0 °C se adiciona lentamente *m*-CPBA del 90% (1,8 g, 6,2 mmol) y se agita durante una hora. La mezcla de reacción se lava primero con NaHSO<sub>3</sub> y luego con NaHCO<sub>3</sub> y agua, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra el desecante y la disolución se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en placa fina (hexano, acetato de etilo, 2:1). Se obtienen 0,646 g de tioeter, rendimiento 53%.

A una disolución de 65 mg (0,31 mmol) de 3-*p*-tolilsulfanilfuran-2(3*H*)-ona en 25 ml de cloroformo enfriada a 0 °C se adiciona lentamente *m*-CPBA del 84% (67,28 mg, 0,33 mmol) y se agita durante veinte minutos. A la mezcla de reacción añade más disolvente y se lava con NaHCO<sub>3</sub> (3x8 ml) y agua, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente y el residuo se recrystaliza de eter/diclorometano/hexano.

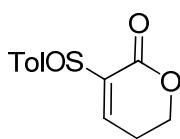
<sup>1</sup>H RMN δ: 8.05 (t, 1H), 7.23 y 7.57 (sistema AA'BB', 4H), 4.89 (Sistema AB, 2H), 2.43 (s, 3H).

### 3-(*p*-tolilsulfonil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (4)<sup>54</sup>

(*RS*)-5-(*ter*-Butildimetilsiloxi)-3-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil) pentanoato de bencilo

Una disolución de (*R*)-(+)-*p*-tolilsulfonilacetato de bencilo (2,88 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se añade gota a gota a una disolución de LDA (10 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agita a -78 °C durante 0.5 h. Entonces se añade una disolución de 3-(*ter*butildimetilsiloxi) propanal (30 mmol, 3 equiv) en THF (20 ml), y la mezcla resultante se agita a -78 °C durante 2,5 h. Después a la mezcla de reacción se añade disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 ml). Las fases orgánicas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evapora a vacío. El residuo analizado por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN muestra una mezcla de los cuatro diastereoisómeros posibles. La purificación de los productos mediante cromatografía flash (hexano-AcOEt, 8:2) dio dos mezclas, cada una con dos diastereómeros inseparables. Rendimiento: 4.05 g (85%).

*(S)-(+)-3-(p-Tolylsulfinyl)-5,6-dihydropyran-2-one (4)*



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros (3,80 g, 8 mmol)] en AcOEt (400 ml) se adiciona Pd sobre C al 10% (11,5 g) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo presión positiva de H<sub>2</sub> (3 atmósferas) a 25 °C durante 20 h. Después la mezcla de reacción se filtra a través de Celita y se lava con EtOH (5x100 ml). El filtrado se concentra a vacío y el residuo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). La disolución se trata con una disolución de HCl en éter dietílico (2.5 ml) y se agita a 25 °C durante 1 h. Los volátiles son evaporados a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía flash (hexano, AcOEt, 2:8). El compuesto **4** se obtiene como cristales blancos. Rendimiento: 0.793 g (42%); ee >98%

**Mp** 81–82 °C (Bib.<sup>8b</sup> 93–94 °C);

**[α]<sub>D20</sub>** +254.4 (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (KBr): 3048, 2966, 2918, 1708, 1086, 1049 cm<sup>-1</sup>.

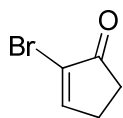
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.69 (ddd, *J* = 5.5, 3.5 y 1.5, 1H), 7.28 y 7.65 (sistema AA'BB', 4H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.28 (ddd, *J* 11.1, 9.9 y 4.8, 1H), 2.73-2.86 (m, 1H), 2.63 (dq, *J* 18.9 y 4.8, 1H), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.1, 143.3, 142.3, 139.7, 139.3, 129.9, 125.5, 66.2, 24.8, 21.4.

**EM** (EI): *m/z* (%) = 236 (100) [M<sup>+</sup>], 188 (30), 139 (41), 123 (17), 107 (21), 91 (19).

**2-*p*-Toluensulfinilciclopent-2-ona (5)**<sup>55</sup>

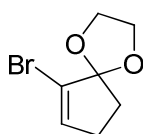
*2-Bromo-2-ciclopentenona.*



En un matraz de tres bocas de 1 litro, equipado con agitador magnético y embudo de adición enfriado a 0 °C se adiciona una disolución de 18.98 g (231.2 mmol) de 2-ciclopentenona en 150 mL de tetracloruro de carbono y a continuación se adiciona gota a gota, una disolución de bromo 40.5 g (253.4 mmol, 13.0 ml) en 150 ml de tetracloruro de carbono. Finalmente se adiciona, durante 1 hora

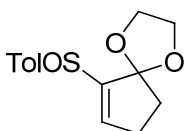
aproximadamente, una disolución de 35.1 g (346.8 mmol, 48.3 ml) de trietilamina en 150 ml de tetracloruro de carbono bajo agitación vigorosa de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante dos horas y la suspensión resultante se filtra a vacío y se lava con tetracloruro de carbono. El filtrado se lava dos veces con ácido clorhídrico 2M, una con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , una con agua y finalmente con una de disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . La disolución resultante se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por destilación a presión reducida (69–78°C, 1.0 mmHg) dando lugar a 23.7 g (147.2 mmol, 64%) de un sólido blanco cristalino **P.f.** 36-37°C.

*2-Bromo-2-ciclopentenona etilen cetal.*



En un matraz de 2.5 litros, equipado con un Dean-Stark y condensador, se adiciona una disolución de 22.00 g (136.7 mmol) de 2-bromo-2-ciclopentenona, y de 21.80 g (351.2 mmol) de etilen glicol en 1.5 L de benceno, se adicionan 60 mg de ácido *p*-toluenesulfónico monohidrato y se calienta a reflujo durante 64 horas. Después, la disolución se enfría hasta temperatura ambiente, se seca con carbonato potásico y se filtra a vacío a través de Celita. El sólido se lava con benceno y el combinado de fases orgánicas se evapora a vacío dando lugar a un aceite amarillo (31.5 gr). El intento de destilación de este producto dio lugar a su descomposición por lo que se empleó sin purificar en la siguiente etapa de síntesis.

*(S)-(+)-2-(p-Toluenesulfinil)-2-ciclopentenona etilen cetal.*

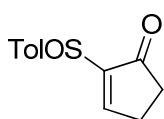


En un matraz bajo atmósfera de argón y con agitación magnética se adicionan 50 mL de tetrahidrofurano anhidro y se enfria a -78. A continuación se adiciona, lentamente, una disolución de butillitio 17.9 mL (25.4 mmol) 1.6 M en hexano. Después se añade una disolución de 5.0 g (24.4 mmol) de 2-bromo-2-ciclopentenona etilen cetal y se agita a -78°C durante 1.5 horas. La disolución se canula a otro matraz con una disolución de 24.4 g (82.9 mmol) de (*S*)-(-) *p*-toluenesulfonato de mentilo en 460 mL de tetrahidrofurano anhidro. La disolución se mantiene una hora en agitación a -78°C. Después se retira el baño a -78°C hasta alcanzar la temperatura ambiente y se añaden 50 mL de disolución saturada de hidrógenofosfato de sodio. El tetrahidrofurano se evapora a vacío y la fase acuosa se



extrae varias veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan sobre carbonato de potasio, se filtran y se concentran a vacío dando lugar a un aceite naranja. El residuo se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo) dando lugar a 2.7 g de sólido marrón claro (42%).  $[\alpha]_D^{+78}$  (CHCl<sub>3</sub>, c 0.25).

*(S)*-(+)-2-(*p*-Toluenesulfinil)-2-ciclopentenona (**4**)

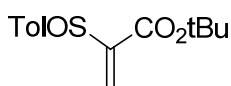


A una disolución de 2.7 g (10.2 mmol) de sulfinilcetal en 100 ml de acetona se añaden 30 g de sulfato de cobre (II) anhidro y se deja durante 18 horas en agitación vigorosa. Después la suspensión se filtra a vacío a través de placa filtrante y el disolvente se evapora a presión reducida para dar lugar a un sólido naranja. El sólido se tritura en presencia de éter dietílico para dar lugar a un sólido blanco. **P.f.** 124-126 °C. **Bib.** (125–126°C). Después de repetir el triturado del sólido se recogen 1.8 g (80 %) de (*S*)-(+)-2-(*p*-toluenesulfinil)-2-ciclopentenona.

$[\alpha]_D^{+145}$  (CHCl<sub>3</sub>, c 1.0).

<sup>1</sup>H RMN  $\delta$ : 8.13 (t, *J* 2.8, 1H), 7.65 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H), 2.89-2.65 (m, 2H), 2.64-2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

**2-*p*-toluensulfinilacrilato de terbutilo (**7**)**<sup>56</sup>



A una disolución de *p*-tolilsulfinilacetato de *tert*butilo (17 mmol) en MeCN (70 mL) agitada a temperatura ambiente se añade dimetilamina al 40% en agua (51 mmol) y formaldehído 37% en agua (51 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Cuando la reacción se completa (TLC acetato de etilo, hexano, 1:4), se añaden 400 ml de agua y la capa orgánica se extrae con diclorometano (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora a vacío para obtener un aceite de color amarillo claro. El aceite se disuelve con MeCN (70 ml) y se añade yoduro de metilo (85 mmol, 5 equiv) y carbonato de calcio (51 mmol, 3 equiv), la mezcla de reacción se agita durante 90 minutos más. Cuando la reacción se completa (TLC acetato de etilo, hexano, 1:4), se añaden 400 ml de agua y el producto se extrae con

diclorometano (3x100 ml). Las fases orgánicas se combinan, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora a vacío para obtener un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, hexano, 1:4) para dar lugar al producto **7** (2,6 g, 76% de rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +262$  (c 0.68,  $\text{CHCl}_3$ ) ( $ee > 97\%$ )

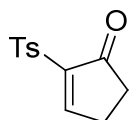
IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1720, 1450  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H RMN}$   $\delta$  = 7.64 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$  = 162.2, 147.3, 142.3, 139.7, 129.8, 128.1, 125.9, 52.2, 21.4.

### 2-tosilciclopent-2-enona

Aunque existe una síntesis de este compuesto<sup>115</sup> sin pasar por intermedios ópticamente puros se preparó por oxidación de la sulfinilciclopentenona (**3**) (220 mg, 1.0 mmol) con 1.5 equivalentes de mCPBA en diclorometano (20 ml). Después de 1 hora de reacción a temperatura ambiente, la disolución se lava con  $\text{NaHSO}_3$ , y con  $\text{NaHCO}_3$  sucesivamente, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina a vacío. El sólido resultante se recrystaliza con eter dietílico dando lugar a 198 mg (84 %) de sólido blanco.



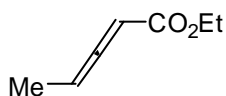
P.f. 125-126 °C.

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 8.46 (t, 1H,  $J$  2.7), 7.94 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

<sup>115</sup> G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1239

## 6.2.2. Síntesis de alenos precursores de dipolos

### (±)-Penta-2,3-dienoate de etilo (**9**)<sup>58</sup>

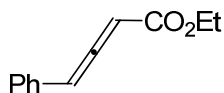


A un matraz de 500 mL de tres bocas, bajo atmósfera de argón, equipado con un embudo de adición a presión compensada y un agitador magnético se adiciona 150 mL de diclorometano seco y 17.4 g (50 mmol) de (trifenilfosparaaniliden)acetato de etilo. A la disolución se añade gota a gota, una disolución de trietilamina 5.05 g (50 mmol) en 50 mL de diclorometano durante 10 minutos. A continuación se añade gota a gota, una disolución de cloruro de propionilo 4.62 g (50 mmol) en 50 mL de diclorometano durante 15 minutos y se deja en agitación durante 30 men adicionales. La mezcla de reacción se concentra en rotavapor con el baño de agua sen calentar y se adicionan 250 mL de pentano. Se para un sólido el cual es agitado vigorosamente durante 2 horas. Se retira el sólido por filtración a vacío y el filtrado se concentra en el rotavapor sin calentar. El residuo se destila a presión reducida (**p.eb.** 57–59 °C a 12–14 mm) dio lugar a un aceite incoloro 3.40 g (54%).

IR (film): 1965, 1720, 1410, 1250, 1025, 865, 790;

<sup>1</sup>H RMN δ: 5.63-5.53 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1, 2H), 1.77 (dd, *J* = 7.0 y 3.5, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1, 3 H).

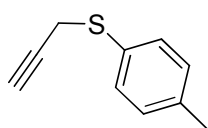
### (±)-4-fenilbuta-2,3-dienoate de etilo (**10**)<sup>58,116</sup>



La síntesis de este compuesto se llevó a cabo a partir del cloruro de fenilacetilo por el mismo procedimiento que para el alenoato **11** (ver arriba). Se purifica por percolado gel de sílice (hexano, eter 10:1) obteniendose como aceite amarillo con un rendimiento del 34%.

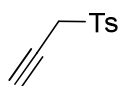
<sup>1</sup>H RMN δ: 7.48-7.23 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 6.4, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.4, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.2, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2, 3H).

<sup>116</sup> A. Suarez; G. C. Fu, Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 3580.

**Síntesis de los 1-arilsulfonil alenos. (11-13)***Prop-2-inil(p-tolil)sulfano.*

Se preparó siguiendo el procedimiento descrito<sup>117</sup>. A una disolución a 0° C de bromuro de propargilo (11.9 g, 0.10 mol) y trietilamina (20.2 g, 0.20 mol) en éter (100 ml) se añade, poco a poco, 4-metiltiofenol (12.4 g, 0.10 mol) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado que aparece se filtra y se lava con éter. Las fases etéreas se combinan y se lavan con agua (200 ml), se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan a vacío dando lugar a un aceite amarillo que es el producto prácticamente puro con rendimiento cuantitativo. Se utiliza para el siguiente paso sin purificación.

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.38 y 7.14 (sistema AA'BB', 4H), 3.56 (d, *J* = 2.5, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 2.5, 3H).

*1-tosil-2-propino.*

A una disolución de prop-2-inil(*p*-tolil)sulfano (9.10 mmol, 1.47 gr) en 100 mL de diclorometano se adiciona lentamente 3 equivalentes de ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) seco (27.3 mmol, 4.7 gr) y se mantiene 2 horas en agitación a temperatura ambiente. El crudo de reacción se diluye con diclorometano (300 mL) y se lava con disolución saturada de NaHSO<sub>3</sub> y de NaHCO<sub>3</sub> sucesivamente. Se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a vacío. Se obtienen 1.53 gr. (Rdto. 87%) de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.86 y 7.38 (sistema AA'BB', 4H), 3.94 (d, *J* = 2.7, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 2.7, 3H).

**1-(*p*-Tolil)sulfonil propa-1,2-dieno (11)**<sup>60</sup>

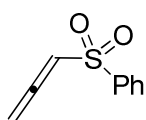
Una disolución de 1.53 gr de 1-(*p*-tolil)sulfonil)-2-propino en diclorometano (mínima cantidad posible) es depositada sobre una placa filtrante con

<sup>117</sup> Yoshimatsu, M.; Matsuura, Y.; Gotoh K. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1405

alumina neutra (50 mL aprox.) previamente compactada con diclorometano. La disolución se mantiene en la alumina 15 minutos y después se eluye diclorometano hasta que todo el producto haya salido. El disolvente se evapora a vacío y queda un sólido blanco 1.50 gr. que es una mezcla 85:15 de aleno y alquino de partida (Rdto 83%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.80 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H), 6.23 (t,  $J$  6.4, 1H), 5.43 (d,  $J$  6.4, 2H), 2.45 (s, 3H).

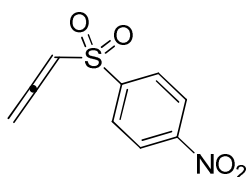
#### 1-Fenilsulfonil propa-1,2-dieno (12).<sup>61</sup>



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método que para el compuesto **11** a partir del tiofenol, con rendimiento del 78%.

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.92 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 6.25 (t,  $J$  6.4, 1H), 5.45 (d,  $J$  6.4, 2H).

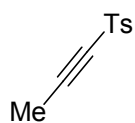
#### p-nitrofenil sulfonil aleno (13).<sup>62</sup>



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método que para el compuesto **11** a partir del p-nitrotiofenol con un rendimiento del 75%.

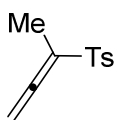
$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 8.40 y 8.12 (sistema AA'BB', 4H), 6.28 (t,  $J$  6.4, 1H), 5.55 (d,  $J$  6.4, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 210.4, 150.6, 146.8, 129.0, 124.5, 100.3 y 84.8.

**2-tosilbuta-2,3-dieno (14).**<sup>63,64</sup>**1-(4-Metilfenil)sulfonil-1-propino. (24)**

Este producto se sintetizó a partir del *prop-2-inil(p-tolil)sulfano* descrito antes. A una disolución de 4.66 g (28.8 mmol) de *prop-2-inil(p-tolil)sulfano* en 47 mL de THF se añade poco a poco 11.7 g de KOH triturado y se deja con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 18 horas. Después del tiempo de reacción la suspensión se filtra a vacío y el filtrado se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida dando lugar al un residuo que contiene mayoritariamente el alquiniltioeter. El residuo se disuelve en 60 mL de diclorometano y se adiciona poco a poco 2.5 equivalentes (72 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente la suspensión se lava con  $\text{NaHSO}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$  sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida dando lugar a un sólido marrón. El solfonilalquino **24** se purifica por recristalización de éter dietílico dando lugar a un sólido blanco (Rdto 62%).

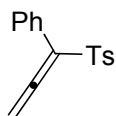
$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.86 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

**2-tosilbuta-2,3-dieno (14)**

La preparación del 2-(4-metilfenilsulfonil)-2,3-butadieno se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía. A una disolución de 3.1 mL de Li HMDS 1M en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de argón a  $-78^\circ\text{C}$  y se adiciona, gota a gota, una disolución de 1-(4-metilfenilsulfonil)-1-propino (0.500 g, 2.5 mmol) en 3 mL de THF seco. La disolución de agita durante 15 min y es canulada a una disolución de 0.5 mL de yodometano en 1 mL de THF seco  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calienta hasta  $-20^\circ\text{C}$  y se adiciona una disolución saturada de cloruro amónico. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con éter dietílico, el combinado de fases orgánicas se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el disolvente se elimina a vacío. El aleno se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo) para dar 0.43 mg (82%) de 3-(4-metilfenilsulfonil)-1,2-butadieno como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.77 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 5.28 (q,  $J$  3.2, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.92 (t,  $J$  3.2, 3H).

### 1-fenil 1-tosilpropa-1,2-dieno (15)<sup>67</sup>



Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método descrito en la bibliografía a partir del alcohol 3-fenilprop-2-in-1-ol. A una disolución de cloruro de p-tolilsulfinilo (7.2 mmol) (ver síntesis del sulfinato de mentilo) en 1.5 mL de piridina enfriada a 0 °C se adiciona lentamente una disolución de 3-fenilprop-2-in-1-ol (792 mg, 6.0 mmol) en 2 mL de benceno. Se agita durante 1 hora a 0° C. Después se adiciona éter dietílico (10 mL) y se lava 3 veces con HCl 2 M, y una con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a vacío dando lugar a un aceite compuesto mayoritariamente del sulfinato racémico que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

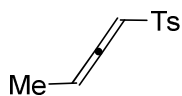
En un matraz bajo atmósfera de argón se añade el aceite obtenido previamente y se disuelve con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adiciona el AgSbF<sub>6</sub> (2%, 0.12 mmol, 41 mgr). Se mantiene en agitación durante 2 horas. Después, el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 4:1). Se obtiene el aleno deseado como un sólido blanco (62%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.69 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 208.9, 144.4, 137.2, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 115.3, 83.8, 21.6.

### Síntesis de tosialenos $\gamma$ -sustituídos (16-18).

#### (±)-1-tosilbuta-1,2-dieno (16).<sup>65118</sup>



A una disolución de cloruro de p-tolilsulfinilo (64 mmol) (ver síntesis del sulfinato de mentilo) en 20 mL de piridina enfriada a -78 °C se adiciona lentamente, a través de embudo de adición a presión

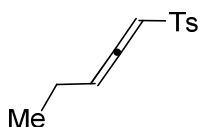
<sup>118</sup> K. Hiroi, F. Kato; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1543.

compensada, una disolución de alcohol  $\alpha$ -metilpropargílico en 10 mL de piridina. Se deja subir la temperatura hasta los 0 °C y se agita durante 1 hora a esa temperatura. Después se adiciona éter dietílico (100 mL) y la emulsión formada se filtra a gravedad. El filtrado se lava 3 veces con HCl 2 M, y una con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a vacío dando lugar a 12 gr de aceite amarillo compuesto mayoritariamente de una mezcla diatereomérica de sulfinatos que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

A una disolución de *p*-tolilsulfonato del alcohol  $\alpha$ -metilpropargílico (0.6 g, 2.9 mmol) en 30 mL de acetonitrilo se adicionan 483 mg de CaCO<sub>3</sub> y se calienta a 90 °C durante 5 días en un tubo sellado con agitación. El crudo de reacción se filtra en placa filtrante y el disolvente se evapora a vacío obteniéndose un aceite amarillo oscuro. El aleno se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 6:1) dando lugar a un sólido marrón claro con un rendimiento de 73%.

<sup>1</sup>H RMN  $\delta$ : 7.78 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.14 (aparente sextete, *J* 3.0, 1H), 5.80 (qd, *J* 7.5 y 6.0, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* 7.5 y 3.0, 3H).

**(±)-1-tosilpenta-1,2-dieno (17)**<sup>67</sup>



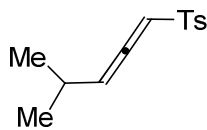
Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método que para el compuesto **16** a partir del alcohol  $\alpha$ -etilpropargílico, con tiempos de reacción análogos como un sólido blanco con un 67% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN  $\delta$ : 7.75 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H), 6.19 (dt, *J* 5.9 y 3.2, 1H), 5.86 (q, *J* 6.2, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 0.97 (t, *J* 7.4, 3H).

<sup>13</sup>C RMN  $\delta$ : 205.2, 144.2, 138.4, 129.6, 127.5, 102.7, 101.9, 21.5, 21.0, 12.5.



**(±)-1-Tosil-4-metilpenta-1,2-dieno (18)**

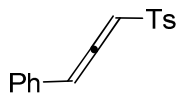


Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método que para el compuesto **16** a partir del alcohol  $\alpha$ -isopropilpropargílico, con tiempos de reacción y rendimientos análogos como un sólido blanco (rendimiento 58%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.78 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 6.22 (dd,  $J$  5.9 y 3.0, 1H), 5.82 (t,  $J$  5.9, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.01 (d,  $J$  6.8, 3H), 1.00 (d,  $J$  6.8, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 204.4, 144.3, 138.4, 129.7, 127.7, 108.0, 102.4, 28.1, 21.8, 21.6.

**(±)-3-Fenil 1-tosilpropa-1,2-dieno (19)<sup>67</sup>**

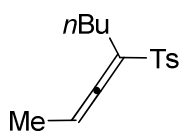


Este compuesto se sintetizó siguiendo el mismo método descrito en la bibliografía a partir del alcohol 1-fenil propargílico. A una disolución de cloruro de p-tolilsulfinilo (100 mg, 0.91 mmol) (ver síntesis del sulfonato de mentilo) en 0.5 mL de piridina enfriada a 0 °C se adiciona lentamente una disolución de 1-fenilprop-2-in-1-ol (0.8 mmol) en 0.5 mL de benceno. Se agita durante 1 hora a 0° C. Después se adiciona éter dietílico (5 mL) y se lava 3 veces con HCl 2 M, y una con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina a vacío dando lugar a un aceite compuesto mayoritariamente de una mezcla diatereomérica de sulfinatos que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

En un matraz bajo atmósfera de argón se añade el aceite obtenido previamente y se disuelve con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) y se adiciona el  $\text{AgSbF}_6$  (2%, 0.02mmol, 6 mgr). Se mantiene en agitación durante 16 horas. Después, el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 4:1). Se obtiene el aleno deseado como un sólido blanco (50%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.82 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.76 (d,  $J$  6.1, 1H), 6.61 (d,  $J$  6.1, 1H) 2.43 (s, 3H)

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 207.5, 144.6, 138.3, 130.1, 129.8, 128.94, 128.91, 127.74, 127.70, 104.8, 103.3, 21.6.

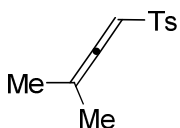
**4-tosilocta-2,3-dieno (20)**<sup>63</sup>

A una disolución de cloruro de *p*-toluensulfinilo (630 mg) (ver síntesis del sulfinato de mentilo) en 1.5 mL de piridina enfriada a 0 °C se adiciona lentamente una disolución de oct-3-in-2-ol en 2 mL de benceno. Se agita durante 1 hora a 0° C. Después se adiciona éter dietílico (10 mL) y la emulsión formada se filtra a gravedad. El filtrado se lava 3 veces con HCl 2 M, y una con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a vacío dando lugar a 874 mgr de aceite compuesto mayoritariamente de una mezcla diatereomérica de sulfinatos que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

En un tubo Schlenk, bajo atmósfera de argón se añade *p*toluensulfinato de oct-3-in-2-o (1.0 mmol, 264 mg) y el complejo [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5%, 0.05mmol, 20 mgr) y se disuelve con 10 mL de tolueno seco. Se mantiene en agitación durante 16 horas. Después, el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 4:1). Se obtiene el aleno deseado como un aceite amarillo (44%).

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.74 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H), 5.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (m, 2H) 1.71 (d, *J* 7.2, 3H), 1.43-1.20 (m, 4H), 0.83 (t, *J* 7.2, 3H).

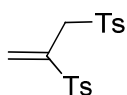
<sup>13</sup>C RMN δ: 204.2, 144.0, 137.5, 129.5, 128.0, 113.1, 95.9, 29.6, 26.4, 21.8, 21.5, 13.6, 13.4.

**3-metil-1-(*p*-tolilsulfonil)buta-1,2-dieno (21)**<sup>68</sup>

En un tubo Schlenk, bajo atmósfera de argón se añade *p*toluensulfinato del alcohol α,α-dimetilpropargílico (0.33 mmol, 74 mg) y el complejo [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (7 mgr) y se disuelve con 4 mL de tolueno seco. Se mantiene en agitación durante 16 horas. Después, el disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 4:1). Se obtiene el aleno deseado como un aceite amarillo (65%).

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.77 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 6.02 (hept, *J* 2.6, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.78 (d, *J* 2.6, 6H).

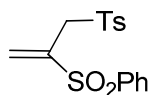
### 1,2-ditosilprop-2-eno (**22**)<sup>69,119</sup>



Este producto se obtiene como subproducto en muchas de las reacciones de cicloadición con el aleno **11** con rendimiento variable. Y también se puede preparar por el método descrito. A una disolución de tosilsulfonilaleno **11** (100 mg, 0.52 mmol) en MeOH seco (2 mL) se añade 4-metiltiofenol (0.62 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.05 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). A esta disolución se añade lentamente mCPBA seco (90%) (300 mg, 1.56 mmol) bajo agitación y se deja 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC (hexano, Acetato de etilo 3:1). El crudo de reacción se lava secuencialmente con disolución de NaHSO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evapora a vacío. La disulfona (156 mg, 90%) se obtiene como un sólido blanco, se recristaliza de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano.

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.61 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 6.64 (d, *J* 1.0, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.03 (d, *J* 1.0, 2H), 2.44 (s, 6H).

### 2-fenilsulfonil 1-tosilprop-2-eno. (**23**).



A una disolución de tosilsulfonilaleno **11** (100 mg, 0.52 mmol) en MeOH seco (2 mL) se añade tiofenol (0.62 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.05 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). A esta disolución se añade lentamente mCPBA seco (90%) (300 mg, 1.56 mmol) bajo agitación y se deja 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza por TLC (hexano, acetato de etilo 3:1). El crudo de reacción se lava secuencialmente con disolución de NaHSO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evapora a vacío. La disulfona (162 mg, 92%) se obtiene como un sólido blanco, se recristaliza con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano,

P.f. 130-132 °C.

IR (KBr): 1597, 1316, 1160, 1138.

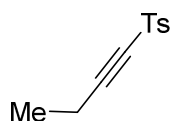
<sup>119</sup> I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitham, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6493 –6508

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$ : 7.75 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.68 (d,  $J$  1.1, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$ : 145.3 (C), 139.5 (C), 137.8 (C), 134.7 (C), 133.9 (CH), 131.0 (CH<sub>2</sub>), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

EM: 337.0 (M+H)<sup>+</sup>.

### 1-(4-Metilfenil)sulfonil-1-butino (25)<sup>70</sup>



En un matraz flameado y bajo atmosfera de argón, se prepara una disolución de 567 mgr (3.3 mmol) de metil *p*-tolilsulfona en 25 mL de THF anhidro y se enfría en baño de hielo. A continuación se adicionan 1.2 equivalentes (4.0 mmol) de butillitio en disolución 2.5 molar en hexano y se mantiene en agitación durante 5 minutos. Después se adicionan 0.5 mL (aprox. 2.5 equivalentes) de propionaldehído neto. A continuación se retira el baño de hielo y se mantiene en agitación durante 30 minutos. El crudo de reacción es tratado con 5 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase acuosa es separada y extraída varias veces con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un 839 mgr de un aceite amarillo. El análisis del aceite por  $^1\text{H}$  RMN revela la presencia del alcohol deseado como producto mayoritario. Éste se disuelve en 30 mL de diclorometano y se adicionan 0.2 mL (3.3 mmol) ácido acético glacial. A continuación se adiciona, lentamente, 1.89 gr (5.0 mmol) de PCC (clorocromato de piridinio) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después el crudo se filtra a vacío a través de celita y el filtrado se lava con diclorometano. El disolvente se evapora a vacío y el producto deseado se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1), dando lugar a la  $\beta$ -cetosulfona con un rendimiento del 60%.

A una disolución de 450 mg (2.0 mmol) de  $\beta$ -cetosulfona en 10 mL de diclorometano seco, bajo atmosfera de argón y enfriada en baño de hielo se adiciona 1.1 mL (6.0 mmol, 3 eq.) de N,N-diisopropil etilamina seguido de 1 equivalente de anhídrido triflico (0.34 mL). La disolución se mantiene durante dos horas en agitación a 0° C. Después la reacción se trata con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase acuosa es separada y extraída

varias veces con diclorometano. El combinado de fases orgánicas se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un crudo del cual se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 6:1) el 1-(4-metilfenil)sulfonyl-1-butino (**24**) con un 45% de rendimiento como sólido blanco.

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$ : 7.91 y 7.38 (sistema AA'BB', 4H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (q,  $J = 7.5$ , 2H), 1.20 (t,  $J = 7.5$ , 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN**  $\delta$ : 145.0, 138.9, 129.7, 127.1, 97.9, 77.6, 21.5, 12.5 y 11.7.

### 6.3. Cicloadiciones de alenoatos catalizadas por fosfinas.

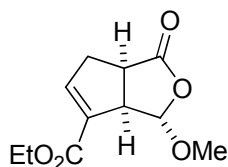
#### Experimento de descomposición de las furanonas **1a** y **1b** en presencia de $PPh_3$ .

En un tubo de RMN se prepara una disolución de furanona **1** (13 mg) en benceno- $d_6$  (0.5 mL), se adiciona  $PPh_3$  (0.3 eq., 4mg) y como patrón interno 6 mg de 1,4-dimetoxibenceno y se agita vigorosamente. Se registran experimentos de protón y con las integrales se calcula la desaparición de **1** frente al patrón interno en el tiempo.

tiempo (h)	% de 1a	tiempo	% de 1b
0	100	0	100
1.5	100	1.5	96
5	100	3	89
20	88	15	59
30	69	25	22
48	57		

**Método general para las cicloadición de 2,3-butadienoato de etilo (**10**) con furanonas catalizada por trifenilfosfina.** A una disolución 0.2 M de furanona **2**, **1a** ó **1b** en benceno, en agitación y bajo atmósfera de argón, se añade el aleno **8** (2 equiv) y a continuación 0.3 equiv de trifenilfosfina (disolución 0.6 M) en benceno. La reacción se monitoriza por TLC. El disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción es analizado por  $^1H$  RMN e inmediatamente purificado por cromatografía en columna.

#### (±)-(R<sub>3</sub>,S<sub>3a</sub>,S<sub>6a</sub>)-3-metoxi-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (**26**).



Se obtiene por reacción de 5-metoxifuran-2(5H)-ona (**2**) (0.53 mmol), 2,3-butadienoate de etilo (1.05 mmol) comercial, y  $PPh_3$

(0.13 mmol) después de 14 horas. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 4:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 75%.

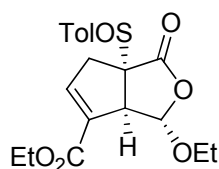
IR (neto) 1780, 1716, 1632, 1270, 1201, 1102, 948  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  : 6.82 (q,  $J$  2.3, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.35 (dt,  $J$  2.8 y 7.7, 1H), 2.91 (m, 2H), 1.31 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 179.4 (C), 163.4 (C), 144.7 (CH), 133.6 (C), 106.6 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.1 (CH), 41.0 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ : C, 58.40; H, 6.24. Encontrado: C, 58.69; H, 6.07.

**( $S_3, R_{3a}, S_{6a}, S_5$ )-3-etoxi-6a-[(4-metilfenil)sulfinil]-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (27a).**



Se obtiene a partir de la furanona **1a** (0.20 mmol), 2,3-butadienoato de etilo (0.38 mmol), y  $\text{PPh}_3$  (0.06 mmol) después de 3.3 horas. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 91%.

$[\alpha]_D^{20} + 93.3$  (c 0.60,  $\text{CHCl}_3$ ).

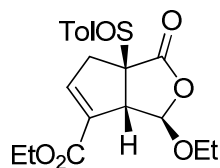
IR (neto) 1772, 1714, 1635, 1208, 1157, 1115, 944  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.56 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.71 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.22 (dt,  $J$  2.3 y 19.1, 1H), 2.45 (dt,  $J$  2.3 y 19.1, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.30 (t,  $J$  7.2, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 173.1 (C), 162.8 (C), 143.0 (C), 142.9 (CH), 135.7 (C), 132.6 (C), 129.4 (CH), 125.9 (CH), 104.8 (CH), 72.3 (C), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 (CH), 34.9 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ : C, 60.30; H, 5.86; S, 8.47. Encontrado: C, 59.96; H, 6.03; S, 8.41.

**(*R*<sub>3</sub>,*S*<sub>3a</sub>,*R*<sub>6a</sub>,*S*<sub>5</sub>)-3-etoxi-1-oxo-6a-[(4-metilfenil)sulfinil]-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo (27b).**



Se obtiene a partir de furanona **1b** (0.20 mmol), 2,3-butadienoate de etilo (0.40 mmol), y PPh<sub>3</sub> (0.06 mmol) después de 2.5 horas. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:1) como un sólido blanco amarillento con un rendimiento del 75%.

**P.f.** 130-131 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 91.5 (c 0.82, CHCl<sub>3</sub>).

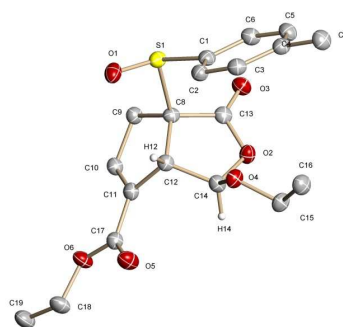
**IR** (KBr) 1765, 1710, 1631, 1597, 1340, 1236, 1115, 1084, 944 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.54 y 7.31(sistema AA'BB', 4H), 6.74 (m, 1H), 5.23 (d, *J* 1.3, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.55 (ddd, *J* 19.8, 2.5 y 1.7, 1H), 3.36 (td, *J* = 19.8 y 2.5, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (t, *J* 7.1, 3H), 0.85 (t, *J* 7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 173.6 (C), 162.7 (C), 142.6 (C), 141.9 (CH), 135.2 (C), 134.0 (C), 129.7 (CH), 125.8 (CH), 107.0 (CH), 75.7 (C), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

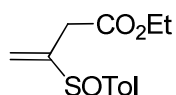
**Análisis elemental** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S: C, 60.30; H, 5.86; S, 8.47. Encontrado: C, 60.08; H, 5.90; S, 8.50.

**Difracción de rayos X**





**(±)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]but-3-enoato de etilo (28).**



Este producto se obtiene como subproducto a partir de 2,3-butadienoate de etilo (**10**), sulfinilfuranonas **1ab** y trifenilfosfina.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ : 7.51 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H), 6.22 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.01 (q, J 7.2, 2H), 3.13 y 2.93 (sistema AB, J 16.8, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (t, J 7.2, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ : 169.0 (C), 147.5 (C), 142.0 (C), 138.6 (C), 129.9 (CH), 125.4 (CH), 120.8 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

EM (FAB+) (m/z) 253 (M<sup>+</sup>+1) 100%.

**Cicloadición de 2,3-pentadienoato de etilo con furanonas catalizada por trifenilfosfina.**

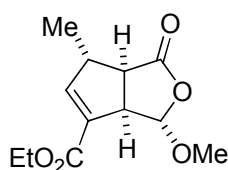
A una disolución 0.2 M de furanona **2**, **1a** ó **1b** en benceno, con agitación y en atmósfera de argón, fue añadido el aleno **9**<sup>24</sup> y a continuación una disolución de trifenilfosfina en benceno. La reacción fue monitoreada por TLC. Las cantidades de reactivos y catalizadores están indicadas en cada caso. El disolvente fue eliminado a vacío y el crudo de reacción fue analizado por <sup>1</sup>H RMN e inmediatamente purificado por cromatografía en columna.

**(±)-3-metoxi-6-metil-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilatos de etilo (29).**

Estos compuestos son obtenidos como una mezcla 60:40 de *endo/exo*, a partir de 5-metoxifuran-2(5H)-ona (**2**) (0.79 mmol), **9** (1.19 mmol), y PPh<sub>3</sub> (0.24 mmol en 4 mL), después de 14 horas. Estos isómeros son separados por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 9:1). Rendimiento combinado 69%.

**(±)-(R<sub>3</sub>,S<sub>3a</sub>,R<sub>6</sub>,S<sub>6a</sub>)-29-*exo*.** Aceite incoloro. TLC *R<sub>f</sub>* (hexano, acetato de etilo, 6:1) = 0.26.

Rendimiento 24%.



IR (neto) 1780, 1714, 1630, 1454, 1266, 1217, 1102, 956 cm<sup>-1</sup>.

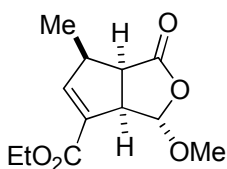
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.78 (t, *J* 2.3, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.71 (dt, *J* 2.3 y 7.5, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* 7.5 y 1.1, 1H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 1.19 (d, *J* 7.3, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 178.9 (C), 163.7 (C), 149.9 (CH), 132.0 (C), 106.5 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH), 48.5 (CH), 44.4 (CH), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>: C, 59.99; H, 6.71. Encontrado: C, 60.10; H, 6.78.

**(±)-(R<sub>3</sub>,S<sub>3a</sub>,S<sub>6</sub>,S<sub>6a</sub>)-29-*endo*.** Aceite incoloro. TLC *R<sub>f</sub>* (hexano, acetato de etilo, 6:1) = 0.21.

Rendimiento 45%.



IR (neto) 1779, 1713, 1638, 1343, 1264, 1166, 1121, 941 cm<sup>-1</sup>.

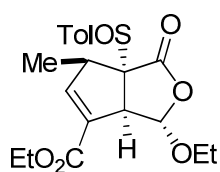
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.68 (t, *J* 1.9, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 2H), 1.31 (t, *J* 6.9, 3H), 1.30 (d, *J* 6.8, 3H).

<sup>1</sup>H RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 6.28 (t, *J* 2.1, 1H), 5.26 (d, *J* 0.9, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.44 (dtd, *J* 8.2, 2.1 y 0.9, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.82 (dd, *J* 8.2 y 9.3, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.06 (d, *J* 7.5, 3H), 0.99 (t, *J* 7.1, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.6 (C), 163.7 (C), 150.1 (CH), 132.0 (C), 106.0 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 53.8 (CH), 44.1 (CH), 42.3 (CH), 15.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> [M + H] 241.1076, encontrado 241.1077.

**(S<sub>3</sub>,R<sub>3a</sub>,R<sub>6</sub>,S<sub>6a</sub>,S<sub>5</sub>)-3-etoxi-6-metil-1-oxo-6a-[(4-metilfenil)sulfinil]-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (30a).**



Se obtiene a partir de sulfinilfuranona **1a** (0.40 mmol), 2,3-pentadienoate de etilo (**9**) (0.60 mmol), y PPh<sub>3</sub> (0.12 mmol en 2 mL), después de 1 hora. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 47%.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 100.1 (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>).

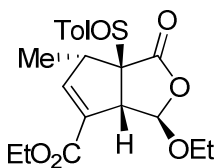
IR (neto) 1771, 1721, 1644, 1179, 1055 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.64 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.54 (t, J 2.1, 1H), 5.52 (d, J 1.1, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.56 (qt, J 7.5 y 1.9, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.30 (t, J 7.2, 3H), 1.27 (t, J 7.1, 3H), 0.74 (d, J 7.5, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.9 (C), 162.9 (C), 148.7 (CH), 143.1 (C), 135.0 (C), 130.6 (C), 129.3 (CH), 126.4 (CH), 104.2 (CH), 74.3 (C, C-6a), 65.7 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH), 41.7 (CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61.21; H, 6.16; S, 8.17. Encontrado: C, 61.53; H, 6.30; S, 8.17.

**(R<sub>3</sub>,S<sub>3a</sub>,S<sub>6</sub>,R<sub>6a</sub>,S<sub>5</sub>)-3-etoxi-6-metil-1-oxo-6a-[(4-metilfenil) sulfinil]-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (30b).**



Se obtiene a partir de la sulfinilfuranona **1b** (0.20 mmol), 2,3-pentadienoate de etilo (**9**) (0.30 mmol), y PPh<sub>3</sub> (0.06 mmol en 1 mL), después de 1 hora. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:1) como un sólido amarillo pálido.

P.f. 103-105 °C. Rendimiento 24%.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +128.9 (c 0.46, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neto) 1761, 1715, 1644, 1263, 1084, 938 cm<sup>-1</sup>.

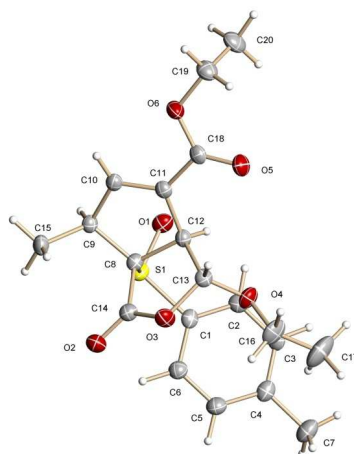
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.56 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 6.66 (t,  $J$  2.1, 1H), 5.17 (d,  $J$  1.7, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.28 (q,  $J$  7.1, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d,  $J$  7.6, 3H), 1.29 (t,  $J$  7.1, 3H), 0.83 (t,  $J$  7.0, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.6 (C), 163.0 (C), 147.6 (CH), 142.6 (C), 135.0 (C), 131.9 (C), 129.7 (CH), 126.2 (2CH), 106.0 (CH), 79.0 (C), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 46.9 (CH), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

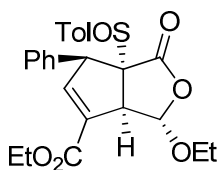
**EMAR** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] 393.1372, encontrado 393.1385.

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ : C, 61.21; H, 6.16; S, 8.17. Encontrado: C, 61.47; H, 6.06.

**Difracción de rayos X.**



**( $S_3, R_{3a}, R_6, S_{6a}, S_5$ )-3-etoxi-6-fenil-1-oxo-6a-[(4-metilfenil) sulfinil]-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (31a).**



Se obtiene a partir de la sulfinilfuranona **1a** (0.11 mmol), 4-fenilbuta-2,3-dienoato de etilo (**10**) (0.17 mmol), y  $\text{PPh}_3$  (0.03 mmol en 0.5 mL), después de 2 horas. Se aísla por cromatografía en

columna (hexano, acetato de etilo, 2:1) como un aceite amarillo pálido con un 54% de rendimiento.

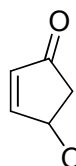
$[\alpha]_D^{20}$  -26.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.74 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 7.21-7.10 (m, 3H), 6.61 (t, *J* 2.1, 1H), 6.57 (m, 2H), 5.51 (d, *J* 2.0, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, *J* 7.1, 3H), 1.24 (t, *J* 7.0, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 168.8 (C), 162.8 (C), 145.5 (CH), 143.2 (C), 135.8 (C), 135.2 (C), 133.8(C), 129.6 (CH), 128.54 (2CH), 128.46 (2CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 104.9 (CH), 76.8 (C), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH), 54.4 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

EMAR calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>S [M + H] 455.1523, encontrado 455.1508.

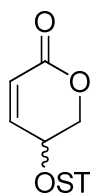
#### 4-hidroxíciclopent-2-enona<sup>120</sup>



Este producto se obtiene siguiendo el método general de cicloadición del butadienoato de etilo catalizada por fosfinas, partir de la sulfinilciclopentenona (**5**) y trifenilfosfina con un 40% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.14 (dd, *J* 5.7 y 1.3, 1H), 4.99 (sa, 1H), 4.08 (d, *J* 5.3, 2H), 2.70 (dd, *J* 18.4 y 6.0, 1H), 2.25 (dd, *J* 18.4 y 2.3, 1H).

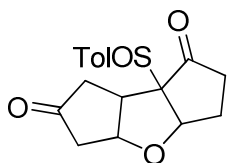
#### 5-(p-toliltiooxi)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (**32**)



Este producto se obtiene siguiendo el método general de cicloadición del butadienoato de etilo catalizada por fosfinas, partir de la sulfinilpiranona **4** y trifenilfosfina después de 18 horas de reacción con un 7% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ : 7.40 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H), 6.90 (dd, *J* 9.7 y 4.5, 1H), 5.93 (dd, *J* 9.7 y 1.4, 1H), 4.50 (dd, *J* 11.8 y 4.5, 1H), 4.35 (ddd, *J* 11.8 y 5.1, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H).

<sup>120</sup> T. T. Curran, D. A. Hay, C. P. Koegel, J. C. Evans, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983. N. Becker, E. M. Carreira *Org. Lett.*, **2007**, 19, 3857.

**7b-(p-tolilsulfinil)hexahidrodiciclopenta[b,d]furan-1,6(2H,7bH)-diona (33)**

Este producto se obtiene siguiendo el método general de cicloadición, a partir del butadienoato de etilo (64 mg 0.29mmol), sulfinilciclopentenona **5** (84 mg, 0.38 mmol) y trifenilfosfina (32 mg, 0.12 mmol) y se purifica por cromatografía en columna (diclorometano, éter dietílico 6:1) con un 9% de rendimiento como aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  : 7.45 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 5.29 (d, *J* 5.6, 1H), 5.52 (t, *J* 4.4, 1H), 3.17 (td, *J* 9.0 y 4.5, 1H), 3.2 (dd, *J* 18.8 y 9.1, 1H), 2.63-2.26 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  : 214.0 y 213.2 (C=O), 143.2 (C), 153.8 (C), 130.0 (CH), 125.3 (CH), 82.6 (C), 81.1 (CH), 80.9 (CH), 47.3 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>3</sub>).

**EM:** 319.0 [M + H] (30%), 179 [M-SOTol](100%).

#### 6.4. Cicloadiciones [3+2] de sulfonilalenos promovidas por nucleófilos.

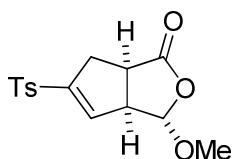
**Procedimiento general A.** A una disolución en agitación de 0.26 mmol de furanonas ( $\pm$ )-**2**, **1a** ó **1b** y el aleno **11** en benceno (1.3 mL), bajo atmósfera de argón, se añade a temperatura ambiente una disolución de trifenilfosfina en 1.3 mL de benceno. Después del tiempo indicado en cada caso el disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción se analiza por  $^1\text{H}$  RMN e inmediatamente se purifica por cromatografía en columna. El eluyente utilizado en la purificación y el rendimiento de producto aislado se indica en cada caso.

**Procedimiento general B.** a) A una disolución 0.1 M de furanona ( $\pm$ )-**2**, **1a** ó **1b** en THF a temperatura ambiente, se añade el aleno **11** (1.5 equiv.) y *p*-TolSO<sub>2</sub>Na anhidro (0.3-0.7 equiv.). La reacción se monitoriza por TLC, el disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción se analiza por  $^1\text{H}$  RMN e inmediatamente se purifica por cromatografía en columna. Los tiempos de reacción, los eluyentes usados en la purificación y rendimientos están indicados en cada caso.

**Procedimiento general C:** A una disolución 0.1 M de furanona ( $\pm$ )-**2**, **1a** o **1b** en benceno a temperatura ambiente, se añade al aleno **11** (1.5 equiv.) y éter 18-corona-6 (0.3-0.7 equiv.) y finalmente *p*-TolSO<sub>2</sub>Na anhidro (0.3-0.7 equiv.). La reacción se monitoriza por TLC, el disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción se analiza por  $^1\text{H}$  RMN e inmediatamente se purifica por cromatografía en columna. Los tiempos de reacción, los eluyentes usados en la purificación y rendimientos están indicados en cada caso.

##### ( $\pm$ )-(3*R*,3*aS*,6*aS*)-3-Metoxi-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona

**[( $\pm$ )-34].**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general C a partir de la furanona ( $\pm$ )-**2**, el aleno **11** y 0.3 equiv. de *p*-TolSO<sub>2</sub>Na después de 3 horas. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 63%.

IR (film):  $\text{cm}^{-1}$  = 1779, 1596, 1318, 1153, 943.

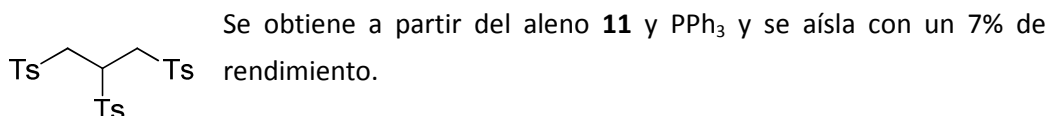
**<sup>1</sup>H RMN:** δ= 7.73 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H), 6.60 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (td, *J* 8.7 y 1.9, 1H), 2.97 (ddt, *J* 16.8, 8.7 y 2.5, 1H), 2.85 (dq, *J* 16.8 y 1.9, 1H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:** δ= 177.8 (C), 147.7 (C), 145.3 (C), 136.7 (CH), 135.1 (C), 130.1 (2CH), 128.0 (2CH), 105.4 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 53.8 (CH), 41.3 (CH), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR (EI):** *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S: [M]<sup>+</sup> 308.0718, encontrado 308.0719.

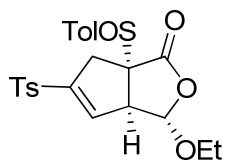
**Blanco de reacción del sulfonilaleno **11** con PPh<sub>3</sub>.** A una disolución de aleno **11** (200 mg) en benceno (7 ml) se adiciona PPh<sub>3</sub> (1 eq., 277 mg) y se agita vigorosamente durante 30 minutos. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>). Se aíslan la PPh<sub>3</sub> (239 mg), el 1-tosilprop-2-ino (17 mg), la disulfona **22** (6 mg) y el compuesto trisulfónico **35** (20 mg).

#### 1,2,3-tritosilpropano (**35**)<sup>vcita</sup>



**<sup>1</sup>H RMN** δ : 7.78 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 4.11 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 2.46 (s, 9H).

#### (3*S*,3*aR*,6*aS*,5*S*)-3-Etoxi-6a[(4-metilfenil)sulfinil]-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (**36a**).



Se obtiene a partir de la sulfinilfuranona **1a** y el sulfonilaleno **11** siguiendo el procedimiento general A y C, después de 1 y 0.5 horas, respectivamente. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, éter dietílico 4:2:1) como un sólido blanco.



Rendimiento 68% (procedimiento A), y 85% (procedimiento C). Este compuesto también se obtiene a partir de **1a** y del 1-tosilprop-1-ino (**24**) después de 2 horas siguiendo el procedimiento C, con un 60 % de rendimiento.

**P.f.** 70-72 °C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} = +124.7$  ( $c=0.60$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

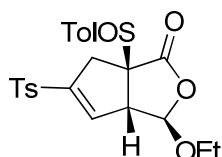
**IR** (KBr):  $\text{cm}^{-1} = 1771, 1596, 1321, 1206, 1156, 935$ .

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$  : 7.66 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 7.47 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H), 6.48 (m, 1H), 5.45 (d,  $J$  0.7, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.20 (dt,  $J$  16.8 y 2.2, 1H), 2.51 (dt,  $J$  16.8 y 1.9, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (t,  $J$  7.1, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN**:  $\delta = 171.9$  (C), 146.3 (C), 145.5 (C), 143.3 (C), 135.3 (CH), 135.1 (C), 134.9 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (CH), 103.8 (CH), 72.7 (C), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (FAB):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{S}_2$ : 461.1093  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado: 461.1110  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3R,3aS,6aR,SS)-3-Etoxi-6a-[(4-metilfenil)sulfinil]-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (**36b**).**



Se obtiene siguiendo procedimiento general A a partir de la sulfinilfuranona **1b** (0.19 mmol), el sulfonylaleno **11** (0.29 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (0.06 mmol en 1 mL), después de 1 hora, y se aísla por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, eter dietílico 4:2:1). Rendimiento 42%. Sólido blanco.

**P.f.** 60-62 °C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} = +115.8$  ( $c=0.78$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

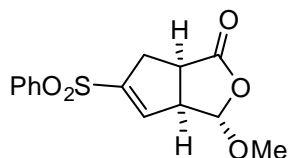
**IR** (KBr):  $\text{cm}^{-1} = 1765, 1626, 1596, 1353, 1155, 1085, 929$ .

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$ = 7.76 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 7.47 y 7.29 (sistema AA'BB', 4H), 6.57 (dt,  $J$  2.5 y 2.0, 1H), 5.11 (d,  $J$  1.5, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (t,  $J$  2.0, 2H), 3.26 (q,  $J$  7.1, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.84 (t,  $J$  7.1, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$ = 172.3 (C), 145.6 (2C), 143.0 (C), 136.3 (CH), 134.8 (2C), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (CH<sub>3</sub>), 105.3 (CH), 75.7 (C), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C 59.98, H 5.25, S 13.92; encontrado: C 59.69, H 5.36, S 13.48.

**(±)-(3*SR*,3*aRS*,6*aSR*)-3-Metoxi-5-(fenilsulfonyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (37).**

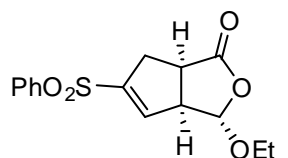


A una disolución de furanona (±)-**2** (0.19 mmol) y 2-fenilsulfonyl 1-tosilprop-2-eno (**23**) (63 mg, 0.19 mmol), en acetonitrilo seco (2 mL), se añade a temperatura ambiente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> triturado (130 mg, 0.95 mmol). Después de 3.5 horas la

mezcla de reacción se filtra a través de Celita y el disolvente se evapora a vacío. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción muestra una mezcla 85:15 de compuestos **37** y **34**, a partir del cual el compuesto mayoritario se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) como un aceite incoloro en 53% de rendimiento.

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$ : 7.85 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (td, 1H,  $J$  8.2 y 2.1), 3.01-3.82 (m, 2H).

**(3*S*,3*aR*,6*aS*)-3-Etoxi-5-(fenilsulfonyl)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (38).**



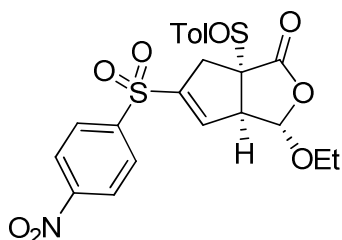
A una disolución de furanona **1a** (50 mg, 0.19 mmol) y 2-fenilsulfonyl 1-tosilprop-2-eno (**23**) (63 mg, 0.19 mmol), en acetonitrilo seco (2 mL), se añade a temperatura ambiente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> triturado (130 mg, 0.95 mmol). Después de 3.5 horas la mezcla de reacción se filtra a través de Celita y el

disolvente se evapora a vacío. El crudo de reacción se somete a las condiciones de desulfonilación con amalgama de aluminio (aluminio 105 mg). Este compuesto se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) como un aceite incoloro en 52% de rendimiento a partir de la sulfinilfuranona **1a**.

**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$ : 7.86 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.38 (td,  $J$  8.7 y 1.9, 1H), 2.97 (ddt,  $J$  16.8, 8.7 y 2.5, 1H), 2.86 (dq,  $J$  16.8 y 2.0, 1H), 1.22 (t,  $J$  7.0, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN**  $\delta$ : 177.8 (C), 147.4 (C), 138.3 (C), 137.4 (CH), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 128.0 (2CH), 104.3 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (CH), 41.4 (CH), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>).

**(3S,3aR,6aS)-3-etoxi-5-(4-nitrofenilsulfonil)-6a-((R)-p-tolilsulfinil)-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (39)**

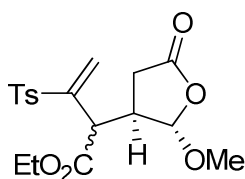


Se obtiene siguiendo el procedimiento experimental A a partir del aleno **14** (1.2 eq), la furanona **1a** y PPh<sub>3</sub> (0.1 eq.), en 1ml de benceno durante 5 minutos de reacción.

El producto **39** se obtiene puro por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) con un 81% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$  : 8.36 (m, 2H), 7.97 (sistema AA'BB', 4H), 7.45 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H), 6.69 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (dt,  $J$  16.7 y 2.2, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.24 (t,  $J$  7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN**  $\delta$ : 171.6, 151.0, 144.7, 143.7, 143.5, 138.5, 134.9, 129.6, 129.4, 125.6, 124.7, 103.5, 72.6, 66.1, 60.3, 56.0, 32.9, 21.5, 21.0, 14.8, 14.1.

**2-((2S,3R)-2-metoxi-5-oxotetrahydrofuran-3-il)-3-tosilbut-3-enoato de etilo [(±)-40]**

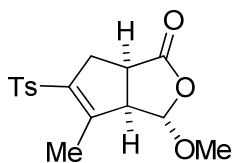
Se obtienen por reacción de la furanona **2** (0.23 mmol), el butadienoato de etilo **8** (1.2 eq., 0.27 mmol), *p*TolSO<sub>2</sub>Na (0.7 eq., 0.16 mmol) y éter 18-corona-6 (0.7 eq., 0.16 mmol) en benceno (2.3 mL) durante 18 horas. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1 a 2:1) pudiendo separarse el cicloaducto **26** (10%) y los dos diastereoisómeros **40** como productos mayoritarios.

Producto minoritario. Mayor R<sub>f</sub>. Rendimiento 10%

<sup>1</sup>H RMN δ (ppm): 7.75 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 6.70 (sa, 1H), 6.17 (d, *J* 1.5, 1H), 5.13 (d, *J* 2.1, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 0.99 (t, *J* 7.2, 3H).

Producto mayoritario. Menor R<sub>f</sub>. Rendimiento 21%.

<sup>1</sup>H RMN δ (ppm): 7.73 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H), 6.64 (m, 1H), 6.07 (m), 5.17 (d, *J* 2.8, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* 17.9 y 9.0, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* 17.9 y 5.2, 1H), 1.06 (t, *J* 7.2, 3H).

**(±)-(3S,3aR,6aR)-3-Metoxi-4-metil-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona [(±)-41].**

Se obtiene a partir de la furanona (±)-**2** y el aleno **14** (1.5 equiv.), *p*-TolSO<sub>2</sub>Na y éter 18-corona-6 (0.7 equiv. de ambos) siguiendo el procedimiento C, después de 24 horas. Este compuesto se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Rendimiento 56%. Sólido blanco.

P.f. 148-150 °C.

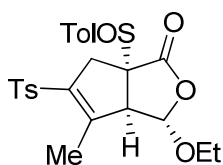
**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$  = 7.73 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 5.26 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.18 (td,  $J$  8.2 y 2.3, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (sa, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$  = 178.0 (C), 147.0 (C), 144.9 (C), 137.4 (C), 137.0 (C), 130.0 (2CH), 127.4 (2CH), 104.7 (CH), 59.6 (CH), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 38.4 (CH), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**  $\text{cm}^{-1}$  = 1774, 1632, 1319, 1149, 936.

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S: C 59.61, H 5.63, S 9.95; encontrado: C 59.63, H 5.66, S 9.91.

**(3*S*,3*a**R*,6*a**S*,5*S*)-3-Etoxi-4-metil-6a[(4-metilfenil)sulfinil]-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (42a).**



Se obtiene a partir de la furanona **1a** y el aleno **14** (1.5 equiv.), *p*-ToI SO<sub>2</sub>Na y éter 18-corona-6 (0.7 equiv. de ambos) siguiendo el procedimiento C, después de 4 horas. Rendimiento 61%. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Sólido blanco.

**P.f.** 135-137 °C (con descomposición);

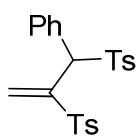
**$[\alpha]_D^{20}$**  = + 108.5 ( $c$ =0.60 en CHCl<sub>3</sub>);

**IR (KBr):**  $\text{cm}^{-1}$  = 1774, 1638, 1596, 1322, 1154, 961.

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$  : 7.64 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 5.42 (d,  $J$  1.0, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (sa, 3H), 1.28 (t,  $J$  7.1, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$  = 172.1 (C), 146.2 (C), 145.0 (C), 143.2 (C), 136.9, (C) 136.1 (C), 135.2 (C), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 103.3 (CH), 69.7 (C), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (2CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C 60.74, H 5.52, S 13.51; encontrado: C 60.48, H 5.58, S 13.35.

**3-fenil-2,3-ditosilprop-1-eno [(±)-43].**

Se obtiene con rendimiento variable por reacción del aleno **15** en condiciones de reacción C.

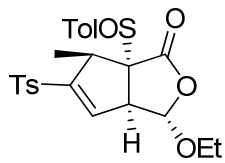
$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$ = 7.50 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.08 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta$ = 145.1, 144.6, 144.2, 134.9, 134.2, 130.1, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 129.0, 128.6, 128.32, 128.27, 68.0, 21.7 y 21.5.

**(3*S*,3*aR*,6*aR*,5*S*)-3-Etoxi-6-metil-6a-[(4-metilfenil)sulfinil]-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (44a).**

Estos productos son obtenidos por reacción de la sulfinilfuranona **1a** y sulfonilaleno **16** (1.5 equiv.), *p*-TolSO<sub>2</sub>Na y éter 18-corona-6 (0.7 equiv. de ambos) después de 30 minutos siguiendo el procedimiento C. Ambos isómeros son separados por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1).

**44a-endo.** Isómero mayoritario. Rendimiento 31%.  $R_f$ =0.30 (hexano, acetato de etilo 3:2); sólido blanco.



**P.f.** 102-104 °C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20}$  = + 93.3 (c 1.6 en CHCl<sub>3</sub>).

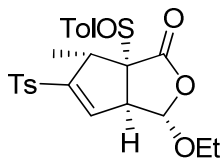
**IR** (KBr):  $\text{cm}^{-1}$ = 1771, 1596, 1318, 1155, 939.

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$ = 7.62 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 7.50 y 7.25 (sistema AA'BB', 4H), 6.30 (dd, *J* 2.8 y 1.9, 1H), 5.29 (d, *J* 2.2, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.24 (t, *J* 7.1, 3H), 0.93 (d, *J* 7.3, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta$ = 169.1 (C), 150.1 (C), 145.3 (C), 143.3 (C), 135.8 (C), 135.4 (CH), 134.4 (C), 130.0 (2CH), 129.6 (2CH), 128.1 (2CH), 126.2 (2CH), 103.8 (CH), 76.3 (C), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH), 41.6 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para  $C_{24}H_{26}O_6S_2$ : C 60.74, H 5.52, S 13.51; encontrado: C 60.60, H 5.55, S 13.32.

**44a-exo.** Isómero minoritario. Rendimiento 28%.  $R_f=0.20$  (hexano, acetato de etilo 3:2); sólido blanco.



**P.f.** 136-138 °C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} = +155.0$  ( $c=1.0$  en  $CHCl_3$ ).

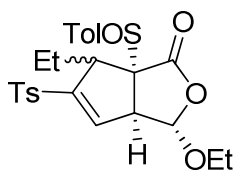
**IR** (KBr):  $cm^{-1} = 1754, 1321, 1153, 1086, 924$ .

**$^1H$  RMN:**  $\delta = 7.69$  y  $7.34$  (sistema AA'BB', 4H),  $7.61$  y  $7.29$  (sistema AA'BB', 4H),  $6.57$  (dd,  $J$  2.1 y 0.9, 1H),  $5.02$  (d,  $J$  0.8, 1H),  $3.48$  (m, 1H),  $3.43$  (td,  $J$  2.1 y 0.8, 1H),  $3.23$  (q,  $J$  7.1, 2H),  $2.44$  (s, 3H),  $2.41$  (s, 3H),  $1.73$  (d,  $J$  7.0, 3H),  $0.88$  (t,  $J$  7.0, 3H).

**$^{13}C$  RMN:**  $\delta = 170.8$  (C),  $151.6$  (C),  $145.5$  (C),  $143.5$  (C),  $135.6$  (C),  $135.5$  (CH),  $135.4$  (C),  $130.3$  (2CH),  $129.8$  (2CH),  $127.9$  (2CH),  $127.3$  (2CH),  $103.9$  (CH),  $74.0$  (C),  $65.9$  (CH<sub>2</sub>),  $52.9$  (CH),  $47.3$  (CH),  $21.7$  (CH<sub>3</sub>),  $21.6$  (CH<sub>3</sub>),  $16.4$  (CH<sub>3</sub>),  $14.3$  (CH<sub>3</sub>);

**EMAR** (FAB):  $m/z$  calculado para  $C_{24}H_{27}O_6S_2$ : 475.1249  $[M+H]^+$ , encontrado: 475.1259  $[M+H]^+$ .

**(3S,3aR,6aR)-3-etoxi-6-etil-6a-((S)-p-tolilsulfinil)-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (45)**



Estos productos son obtenidos por reacción de la sulfinilfuranona **1a** y sulfonilaleno **17** (1.5 equiv.),  $p$ -TolSO<sub>2</sub>Na y éter 18-corona-6 (0.7 equiv. de ambos) después de 2 horas siguiendo el procedimiento C. El isómeros *endo* es separado por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:2).

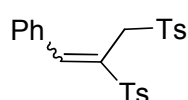
**45-endo.** Rendimiento 23%

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$  (ppm)= 7.58 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H), 7.46 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H), 6.24 (m, 1H), 5.26 (d, *J* 3.6, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.20 (sa, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.25 (t, *J* 7.1), 0.74 (t, *J* 7.3).

**45-exo.** El isómero exo no se pudo obtener puro y el rendimiento estimado por <sup>1</sup>H RMN fue del 20%.

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$  (ppm) = 7.68 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 7.58 y 7.28 (sistema AA'BB', 4H), 6.67 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.55 (sa, 1H), 3.34 (sa, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.56-2.10 (m, 2H), 0.99 (t, *J* 7.1, 3H), 0.84 (t, *J* 7.3, 3H).

#### 1-fenil-2,3-ditosilprop-1-eno (46)

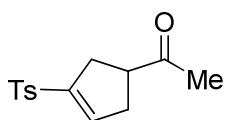


Se obtiene con rendimiento variable por reacción del aleno **19** en condiciones de reacción C.

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$  (ppm) = 8.15 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

#### 6.4.1. Cicloadiciones a otros dipolarófilos

##### (±)-1-(3-tosilciclopent-3-enil)etanona (47).<sup>46a</sup>



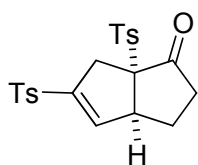
Este compuesto se obtiene siguiendo el método general C a partir de la metilvinilcetona (7 mg, 0.10 mmol), el tosialeno (**11**) 29 mg, 0.15 mmol, *p*TolSO<sub>2</sub>Na (7 mg, 0.04mmol) y eter 18-corona-6 (11 mg, 0.04 mmol). Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) obteniendo 17 mg de aceite amarillo (63%).

**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$ : 7.74 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 6.59 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).



$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 206.8, 144.6, 143.2, 140.2, 136.2, 129.9, 128.0, 50.6, 34.7, 32.9, 28.3 y 21.6.

**( $\pm$ )-(3a*S*,6a*S*)-5,6a-ditosil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2*H*)-ona (48).**

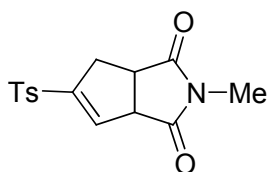


Este compuesto se obtiene siguiendo el método general C a partir de la 2-tosilciclopent-2-ona (24 mg, 0.10 mmol), el tosilaleno **11** (29 mg, 0.15 mmol), *p*TolSO<sub>2</sub>Na (13 mg, 0.07mmol) y éter 18-corona-6 (18 mg, 0.07 mmol). Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) y se obtienen 26 mg de aceite incoloro (63%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 2H) 6.54 (dd, *J* 3.7 y 2.2, 1H), 4.36 (dt, *J* 16.4 y 2.2, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 209.7, 146.1, 145.2, 142.9, 141.8, 135.4, 132.6, 130.1, 130.0, 129.8, 127.9, 79.2, 50.5, 37.5, 37.0, 24.0, 21.8 y 21.7.

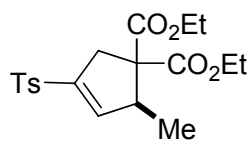
**( $\pm$ )-2-metil-5-tosil-6,6a-dihidrociclopenta[*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-diona (49).**



Este compuesto se obtiene siguiendo el método general C a partir de la N-metilmaleimida (11 mg, 0.10 mmol), el tosilaleno (**12**) 29 mg, 0.15 mmol, *p*TolSO<sub>2</sub>Na (13 mg, 0.07mmol) y éter 18-corona-6 (18 mg, 0.07 mmol). Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) obteniéndose 21 mg de sólido blanco (68%).

$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 7.76 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 6.57 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

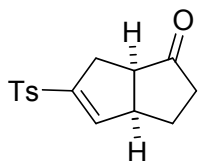
$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 177.9, 174.6, 147.7, 145.4, 135.1, 135.1, 130.1, 128.3, 53.1, 43.0, 33.6, 25.2, 21.6.

**(±)-2-metil-4-tosilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dietilo (50).**

Este compuesto se obtiene siguiendo el método general C a partir del 2-etilidenemalonato de dietilo (97 mg 0.52 mmol, el tosilaleno **(12)** 50 mg, 0.26 mmol, *p*TolSO<sub>2</sub>Na (18 mg, 0.10 mmol) y éter 18-corona-6 (26 mg, 0.10 mmol). Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) obteniéndose 22 mg de aceite incoloro (22%).

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.76 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.54 (m, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.36 (dt, *J* 16.8 y 2.0, 1H), 2.88 (d, *J* 16.8, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.19 (t, *J* 7.2, 3H), 1.13 (t, *J* 7.1, 3H), 1.05 (d, *J* 7.4, 3H).

DEPT 135: 144.3 (CH), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

**(±)-(3aR,6aR)-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-one (51).**

Este compuesto se obtiene siguiendo el método general C a partir de la ciclopent-2-ona (85 mg, 1.03 mmol), el tosilaleno **12** (100 mg, 0.52 mmol, *p*TolSO<sub>2</sub>Na (37 mg, 0.21 mmol) y éter 18-corona-6 (55 mg, 0.21 mmol). Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) obteniéndose 34 mg de aceite incoloro (24 %).

<sup>1</sup>H RMN δ: 7.73 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.63 (aparente s, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.88-2.63 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H).

DEPT 135 δ: 143.7 (CH), 130.0 (CH), 128.0 (CH), 49.4 (CH), 47.8 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

## 6.5. Transformaciones de los aductos.

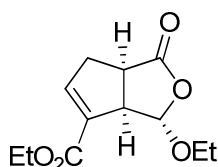
### 6.5.1. Reacciones de desulfinilación de los aductos

#### *Procedimiento general para la desulfinilación de aductos primarios con amalgama de aluminio.*

A una disolución 0.01 M de sulfinilcicloadducto en una mezcla 9:1 de THF y agua se añade amalgama de aluminio (obtenida a partir de una cantidad de papel de aluminio de cocina indicado en cada caso) en pequeñas porciones. La reacción es monitorizada por TLC. Una vez finalizada la mezcla de reacción se filtra a vacío a través de celita y se lava con diclorometano. El filtrado es evaporado a presión reducida hasta sequedad. El aducto desulfinilado se aísla por cromatografía en columna usando como eluyentes los indicados en cada caso.

Los aductos desulfinilados fueron analizados por HPLC con columna quiral y usando hexano e isopropanol como eluyentes. Condiciones y tiempos de retención están indicados en cada caso.

#### **(*S*<sub>3</sub>,*R*<sub>3a</sub>,*R*<sub>6a</sub>)-3-etoxi-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo (-)-55.**



Se obtiene siguiendo procedimiento general a partir del cicloadducto **27a** y se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 5:1). Rendimiento 88 %. Sólido blanco.

P.f. 70-72 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  -33.2 (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>),

IR (KBr) 1793, 1711, 1621, 1271, 1099, 1043, 948 cm<sup>-1</sup>.

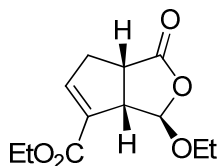
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  : 6.83 (q,  $J$  2.4, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.38 (td,  $J$  2.6 y 7.9, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.31 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.26 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  179.6 (C), 163.5 (C), 144.7 (CH), 133.7 (C), 105.4 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 (CH), 41.1 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C, 59.99; H, 6.71. Encontrado: C, 59.73; H, 6.32.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 90:10, y flujo continuo de 1ml/min.  $t_R$  = 7.6 min ( $ee$  >99.5%).

**( $R_3, S_{3a}, S_{6a}$ )-3-etoxi-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo. (+)-55.**



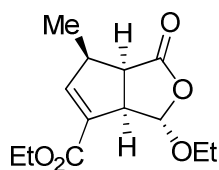
Este compuesto se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la furanona **1b** y 2,3-butadienoato de etilo (**10**) y subsiguiente desulfonilación con amalgama de aluminio. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 5:1) y se cristaliza con éter dietílico y hexano. Rendimiento global 60%. Sólido blanco.

**P.f.** 71-73 °C.

$[\alpha]_D^{20} + 34.0$  ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 90:10, y flujo continuo de 1ml/min.  $t_R$  = 6.5 min ( $ee$  >99.5%).

**(*R*<sub>3</sub>,*S*<sub>3a</sub>,*S*<sub>6</sub>,*S*<sub>6a</sub>)-3-etoxi-6-metil-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo. (+)-56.**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de cicloaducto **30a** y se aísla por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico, 5:2) como un aceite incoloro. Rendimiento 92 %.

$[\alpha]_D^{20} + 93.5$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neto) 1782, 1714, 1638, 1373, 1340, 941 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.69 (t, *J* 2.0, 1H), 5.50 (d, *J* 0.9, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.31 (t, *J* 7.0, 3H), 1.30 (d, *J* 6.8, 3H), 1.25 (t, *J* 7.1, 3H).

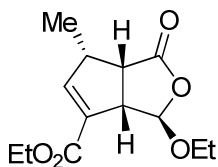
<sup>1</sup>H RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 6.27 (t, *J* 2.1, 1H), 5.49 (d, *J* 0.8, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.52 (dtd, *J* 8.3, 2.2 y 0.8, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* 9.3 y 8.3, 1H), 2.48 (m, 1H, H-6), 1.09 (d, *J* 7.4, 3H), 1.00 (t, *J* 7.1, 3H), 0.94 (t, *J* 7.1, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 175.5 (C), 164.2 (C), 150.5 (CH), 133.0 (C), 105.1 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (CH), 44.6 (CH), 42.8 (CH), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

EMAR (EI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> [M] 254.1154, encontrado 254.1167.

HPLC con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 95:5, y flujo continuo de 1ml/min. *t*<sub>R</sub> = 7.3 min (*ee* >99.5%).

**(*S*<sub>3</sub>, *R*<sub>3a</sub>, *R*<sub>6</sub>, *R*<sub>6a</sub>)-3-etoxi-6-metil-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo. (-)-56.**



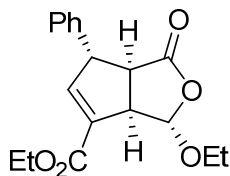
Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **30b** y se aísla por cromatografía en columna (pentano, éter dietílico 4:1). Rendimiento 93 %.

$[\alpha]_D^{20} -95.8$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

EMAR (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> [M + H] 255.1232, encontrado 255.1229.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 95:5, y flujo continuo de 1ml/min.  $t_R = 8.7$  min ( $ee > 99.5\%$ ).

**(3S,3aR,6S,6aR)-3-etoxi-1-oxo-6-fenil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (57).**



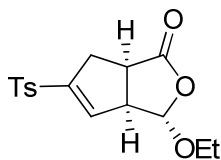
Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **31a** y se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 6:1). Rendimiento **72 %**.

$[\alpha]_D^{20} -50.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta = 7.37\text{--}7.28$  (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.86 (t,  $J$  2.1, 1H), 5.56 (d,  $J$  1.1, 1H), 4.52 (dt,  $J$  9.8 y 2.3), 4.30 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (d,  $J$  9.8, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.35 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.25 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta = 174.4, 163.6, 146.8, 137.1, 134.8, 128.52, 128.48, 127.8, 104.8, 65.3, 61.0, 53.8, 53.7, 46.6, 14.9, 14.2$ .

**(3S,3aR,6aR)-3-Etoxi-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (+)-58.**



Se obtiene siguiendo procedimiento general a partir de cicloaducto **36a** (0.15 mmol, 70 mg) y aluminio (277 mg). Se aísla por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 3:1). Rendimiento 93%. Sólido blanco.

**P.f.** 110-112 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +98.3$  (c 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (film):  $\text{cm}^{-1} = 1778, 1596, 1351, 1153, 940$ ;

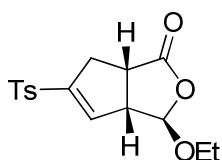
**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$  : 7.74 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H), 6.61 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.39 (td,  $J$  8.7 y 1.9, 1H), 2.98 (ddt,  $J$  16.8, 8.7, y 2.5, 1H), 2.85 (dq,  $J$  16.8 y 1.9, 1H), 2.44 (s, 3H) 1.23 (t,  $J$  7.0, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$ = 177.9 (C), 147.6 (C), 145.3 (C), 136.8 (CH), 135.2 (C), 130.2 (CH), 128.1 (CH), 104.3 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (CH), 41.5 (CH), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>);

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S: C 59.61, H 5.63, S 9.95; encontrado: C 59.66, H 5.63, S 9.96.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 70:30, y flujo continuo de 1ml/min.  $t_R$  = 11.9 min (ee = 99.5%).

**(3*R*,3*aS*,6*aS*)-3-Etoxi-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (-)-58.**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **36b** (0.13 mmol, 60 mg) y aluminio (300 mg). Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1). Rendimiento 70%. Sólido blanco.

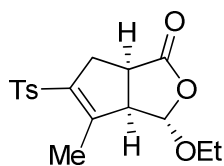
**P.f.** 106-108 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -96.4 ( $c$ =0.70 en CHCl<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S: C 59.61, H 5.63, S 9.95; encontrado: C 59.55, H 5.56, S 10.27.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD con una mezcla hexano, isopropanol 70:30, y flujo continuo de 1ml/min.  $t_R$  = 9.5 min (ee >99.5%).

**(3S,3aR,6aR)-3-Etoxi-4-metil-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (+)-59.**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **42a** (0.15 mmol, 70 mg) y aluminio (277 mg). Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1).

Rendimiento 80 %. Sólido blanco.

**P.f.** 110-112 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 59.2$  (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>).

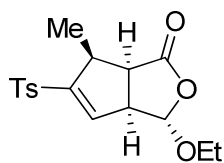
**IR** (KBr): cm<sup>-1</sup> = 1777, 1632, 1318, 1148, 938.

**<sup>1</sup>H RMN:** δ(ppm): 7.72 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 5.36 (s, 1H), 3.85 (dq, *J* 9.4 y 7.1, 1H), 3.62 (dq, *J* 9.4 y 7.1, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.20 (td, *J* 8.5 y 2.1, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (sa, 3H), 1.23 (t, *J* 7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** δ (ppm): 178.1 (C), 147.1 (C), 144.9 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 130.0 (CH), 127.4 (CH), 103.6 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH), 38.6 (CH), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: C 60.70, H 5.99, S 9.53; encontrado: C 60.71, H 6.03, S 9.62.

**(3S,3aR,6S,6aS)-3-Etoxi-6-metil-5-tosil-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona [(+)-60-endo].**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **44a-endo** (0.15 mmol, 71 mg) y aluminio (235 mg). Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1)

como un sólido gomoso incoloro. Rendimiento 81%.

$[\alpha]_D^{20} = + 24.9$  (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (film): cm<sup>-1</sup> = 1776, 1597, 1315, 1052, 948

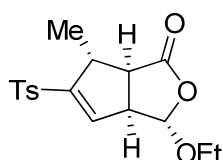


**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$ = 7.74 y 7.34 (sistema AA'BB', 4H), 6.61 (m, 1H), 5.29 (d,  $J$  1.4, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  6.8, 3H), 1.22 (t,  $J$  7.0, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$ = 174.4 (C), 151.0 (C), 145.0 (C), 137.9 (CH), 136.4 (C), 130.0 (CH), 128.0 (CH), 103.9 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH), 45.7 (CH), 41.4 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>S: 337.1104 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado: 337.1120 [M+H]<sup>+</sup>;  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>NaS: 359.0923 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado: 359.0920 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(3*S*,3*aR*,6*R*,6*aS*)-3-Etoxi-6-metil-5-tosil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (60-*exo*).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **44a-*exo*** (0.12 mmol, 58 mg) y aluminio (80 mg). Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) como

un sólido gomoso incoloro. Rendimiento 87%.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = + 105.0 ( $c$  1.4, CHCl<sub>3</sub>);

**IR** (film):  $\text{cm}^{-1}$  = 1775, 1597, 1316, 1151, 945.

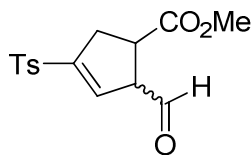
**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$ = 7.71 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 6.59 (sa, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.13 (q,  $J$  7.1, 1H), 2.97 (d,  $J$  7.1, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (d,  $J$  7.1, 3H), 1.22 (t,  $J$  7.1, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$ = 177.3 (C), 152.3 (C), 145.1 (C), 136.8 (CH), 135.8 (C), 130.1 (CH), 127.9 (CH), 104.0 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH), 50.1 (CH), 43.7 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>);

**EMAR** (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>S: 337.1104 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado: 337.1121 [M+H]<sup>+</sup>;  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>NaS: 359.0923 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado: 359.0917 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 6.5.2. Reacciones de desulfuración reductiva.

#### 2-formil-4-tosilciclopent-3-enecarboxilato de metilo (61)



Este producto se obtiene por tratamiento del cicloaducto **32** (0.16mmol) con magnesio (6 eq., 1.0 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (0.1 eq., 0.02 mmol) en metanol (2 ml) durante 2 horas. Después el metanol se evapora a vacío y el residuo disuelve en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) dando lugar a una mezcla diastereoisomérica (7:3) de **61** con un 22% de rendimiento.

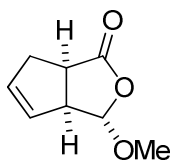
$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  (del compuesto mayoritario)= 9.77 (s, 1H), 7.76 y 7.39 (sistema AA'BB', 4H), 6.79 (dd,  $J$  2.5 y 2.0), 4.59 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  (del compuesto mayoritario)= 187.3, 172.8, 150.1, 145.8, 142.8, 133.9, 130.2, 128.8, 71.7, 52.6, 46.8, 30.0, 21.7.

#### **Procedimiento general para la desulfi- y desulfonilación reductiva con amalgama de sodio:**

A una disolución 0.01 M de sulfona **34a**, **36a**, **37a-endo**, ( $\pm$ )-**32**, or ( $\pm$ )-**35** en THF anhidro, enfriada en baño de hielo, se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y amalgama de sodio al 6% en pequeñas porciones. Después de la primera adición de amalgama, se añade el MeOH anhidro. La reacción se monitoriza por TLC y se va añadiendo secuencialmente pequeñas cantidades de amalgama de sodio hasta que se deja de observar el material de partida y el correspondiente producto desulfonilado. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el residuo sólido se lava con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando los eluyentes especificados en cada caso.

**(±)-(3*S*,3*aS*,6*aR*)-3-Metoxi-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona [(±)-**62**].**

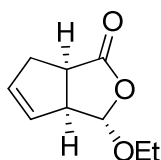


Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de (±)-**34** (64 mg, 0.21 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1 g), metanol (3 mL), y amalgama de sodio 6% (1.8 g). El compuesto (±)-**62** se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 6:1). Rendimiento 60%. Aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN:** δ= 5.86 (dq, *J* 5.7 y 2.2, 1H), 5.68 (dq, *J* 5.7 y 2.1, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.25 (td, *J* 7.2 y 3.4, 1H), 2.75 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN:** δ= 180.3 (C), 133.3 (CH), 127.9 (CH), 107.0 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 54.0 (CH), 40.9 (CH), 36.6 (CH<sub>2</sub>).

**(3*S*,3*aS*,6*aR*)-3-Etoxi-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (**63**).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de **34a** (93 mg, 0.20 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1 g), metanol (3.3 mL), y amalgama de sodio 6% (1 g). El compuesto **63** se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 6:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 66%.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 139.0 (*c* 0.30, CHCl<sub>3</sub>).

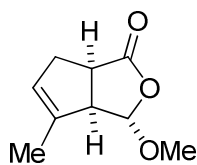
**IR** (film): cm<sup>-1</sup> = 1777, 1646, 1351, 1240, 1113, 952, 931.

**<sup>1</sup>H RMN:** δ= 5.86 (dq, *J* 5.7 y 2.2, 1H), 5.68 (dq, *J* 5.7 y 2.1, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.27 (td, *J* 7.2 y 3.4, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.24 (t, *J* 7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:** δ= 180.4 (C), 133.2 (CH), 128.0 (CH), 105.9 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH), 41.0 (CH), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C 64.27, H 7.19; encontrado: C 64.31, H 7.21.

**(±)-(3*S*,3*aR*,6*aR*)-3-Metoxi-4-metil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan -1-ona [(±)-**64**].**

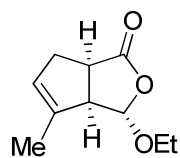


Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de (±)-**41** (64 mg, 0.20 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (1 g), metanol (3 ml), y amalgama de sodio 6% (1.8 g). El compuesto (±)-**64** se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 6:1). Rendimiento 60%. Aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN: δ= 5.43 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.68 (sa, 3H);

<sup>13</sup>C RMN: δ= 180.5, 136.2, 127.1, 105.5, 56.6, 56.5, 41.5, 35.8, 14.3.

**(3*S*,3*aR*,6*aR*)-3-Etoxi-4-metil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (**65**).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de **42a** (60 mg, 0.13 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (650 mg), MeOH (1.9 mL), y amalgama de sodio 6% (1.6 g). El compuesto **65** se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 9:1) como un aceite incoloro. Rendimiento 63%.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 45.3 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>).

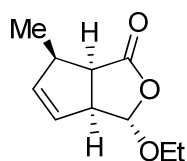
IR (film): cm<sup>-1</sup> = 1760, 1655, 1234, 1105, 928.

<sup>1</sup>H RMN: δ= 5.42 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.78 (sa, 3H), 1.25 (t, J 7.1, 3H).

<sup>13</sup>C RMN: δ= 180.6 (C), 136.3 (C), 127.1 (CH), 104.3 (CH), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 41.7 (CH), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** (ESI): m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: 183.1015 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado: 183.1026 [M+H]<sup>+</sup>; m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 205.0835 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado: 205.0838 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Etoxi-6-metil-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona (66).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de **37a-endo** (42 mg, 0.09 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (450 mg), MeOH (1.3 mL), y amalgama de sodio 6% (1.2 g). El compuesto **66** se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 6:1) como un aceite incoloro.

Rendimiento 61%.

$[\alpha]_D^{20} = +3.8$  (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>);

IR (film): cm<sup>-1</sup> = 1775, 1646, 1166, 1117, 950.

<sup>1</sup>H RMN: δ = 5.71 (dt, *J* 5.6 y 2.0, 1H), 5.63 (dt, *J* 5.6 y 2.2, 1H), 5.20 (d, *J* 1.1, 1H), 3.87 (dq, *J* 9.5 y 7.0, 1H), 3.59 (dq, *J* 9.5 y 7.0, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* 9.1 y 8.0, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.237 (t, *J* 7.0, 3H), 1.236 (d, *J* 7.2, 3H).

<sup>13</sup>C RMN: δ = 176.6 (C), 139.4 (CH), 126.7 (CH), 105.6 (CH), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH), 44.5 (CH), 42.3 (CH), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>).

EMAR (ESI): *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>: 183.1015 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado: 183.1022 [M+H]<sup>+</sup>; *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 205.0835 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado: 205.0837 [M+Na]<sup>+</sup>.

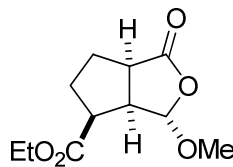
### 6.5.3. Reacciones de hidrogenación catalítica.

**Hidrogenación catalítica de ciclopentenos.** A una disolución de **26**, **29**, **55** o **56** (0.28 mmol) en acetato de etilo (4.2 mL) se adiciona Pd(C) al 10% (25.3 mg) y se agita bajo presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 14 horas la suspensión se filtra a través de celita, el residuo sólido se lava con acetato de etilo y el disolvente se evapora a vacío, el crudo de reacción es inmediatamente analizado por <sup>1</sup>H RMN

**3-Metoxi-1-oxo-hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilatos de etilo [(±)-67].** Son obtenidos a partir de (±)-**26**. El crudo contiene una mezcla 82:18 de isómeros, los cuales son separados por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 6:1).

**(±)-(3R,3aR,4R,6aS)-67c**  $R_f=0.18$  (hexano, acetato de etilo 6:1). Aceite incoloro.

Rendimiento 60 %.



**IR** (neto) 1780, 1731, 1190, 1116  $\text{cm}^{-1}$ .

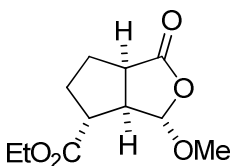
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.16 (d, 1H,  $J$  1.6), 4.19 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.20 (m, 1H) 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.28 (t, 3H,  $J$  7.1).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  178.7 (C), 172.0 (C), 106.2 (CH), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.9 ( $\text{CH}_3$ ), 47.9 (CH), 47.7 (CH), 44.1 (CH), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C, 57.88; H, 7.07. Encontrado: C, 57.62; H, 7.06.

**(±)-(3R,3aR,4S,6aS)-67b**  $R_f=0.25$  (hexano, acetato de etilo 6:1). Aceite incoloro.

Rendimiento 15%.



**IR** (neto) 1781, 1730, 1184, 1115, 946, 928  $\text{cm}^{-1}$ .

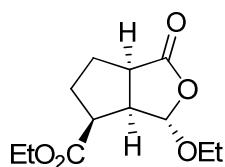
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.21 (s, 1H, H-3), 4.17 (q,  $J$  7.2, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (td,  $J$  8.6 y 3.3, 1H), 3.02 (dd, 1H,  $J$  8.6 y 6.4), 2.72 (dd, 1H,  $J$  13.8 y 6.4), 2.01 (m, 4H), 1.27 (t,  $J$  7.2, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  179.5 (C), 173.4 (C), 107.8 (CH), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 50.1 (CH), 48.1, (CH), 43.8 (CH), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

### 3-Etoxi-1-oxo-hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (68).

Son obtenidos a partir de (-)-55 siguiendo el procedimiento general. El crudo contiene una mezcla 82:18 de isómeros, los cuales son separados por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 6:1).

**(3S,3aS,4S,6aR)-68c**  $R_f=0.18$  (hexano, acetato de etilo 6:1). Aceite incoloro. Rendimiento 66 %.



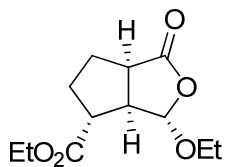
$[\alpha]_D^{20} + 32.4$  (c 1.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neto) 1775, 1734, 1191, 1159, 1118, 959  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.26 (d,  $J$  1.8, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.83 (dq,  $J$  9.6 y 7.1, 1H), 3.56 (dq,  $J$  9.6 y 7.1, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.28 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.20 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  178.8 (C), 172.0 (C), 104.9 (CH, C-3), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 47.8 (CH), 44.2 (CH), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**(3S,3aS,4S,6aR)-68d**  $R_f=0.25$  (hexano, acetato de etilo 6:1). Aceite incoloro, rendimiento 15 %.



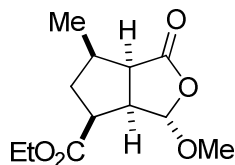
$[\alpha]_D^{20} + 10.0$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neto) 1782, 1731, 1191, 1114, 1045, 926  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.31 (s, 1H), 4.17 (q, 2H,  $J$  7.1), 3.86 (dq,  $J$  9.5 y 7.1, 1H), 3.69 (dq,  $J$  9.5 y 7.1, 1H), 3.24 (td,  $J$  8.6 y 3.2, 1H), 3.02 (dd,  $J$  8.6 y 6.5, 1H), 2.72 (dd,  $J$  13.8 y 6.5, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.27 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.24 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  179.6 (C), 173.4 (C), 106.6 (CH), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.3 (CH), 48.2 (CH), 43.9 (CH), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**(±)-(3*R*,3*aR*,4*R*,6*S*,6*aS*)-3-metoxi-6-metil-1-oxohexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo (69c).**



Se obtiene a partir de (±)-**29** después de 14 horas. El crudo de reacción analizado por  $^1\text{H}$  RMN contiene una mezcla de (±)-**69c** y el otro estereoisómero en proporción 95:5. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 6:1) con un 65 % de rendimiento como un sólido blanco.

**P.f.** 38-40 °C.

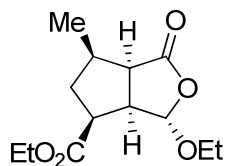
**IR** (neto) 1780, 1731, 1189, 1123, 965  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  : 5.14 (d,  $J$  2.3, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (dt,  $J$  12.8 y 5.6, 1H), 1.42 (q,  $J$  = 12.8, 1H), 1.26 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 7.0, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  175.3 (C), 171.9 (C), 106.3 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 ( $\text{CH}_3$ ), 49.1 (CH), 47.4 (CH), 46.5 (CH), 36.9 (CH), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ );

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : C, 59.49; H, 7.49. Encontrado: C, 59.13; H, 7.49.

**(3*S*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-3-Etoxi-6-metil-1-oxohexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo (70c).**



Se obtiene a partir de (-)-**56** después de 14 horas. El crudo de reacción analizado por  $^1\text{H}$  RMN contiene una mezcla de (+)-**70c** y el otro estereoisómero en proporción 95:5. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 6:1) con un 67 % de rendimiento como aceite incoloro.

**$[\alpha]_D^{20}$**  + 37.5 ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

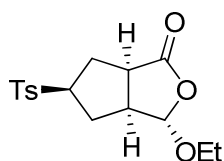
**IR** (neto) 1778, 1731, 1186, 1121, 961  $\text{cm}^{-1}$ .



**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.26 (d,  $J$  2.7, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.84 (dq,  $J$  = 9.5 y 7.1, 1H), 3.55 (dq,  $J$  = 9.5 y 7.1, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.44 (q,  $J$  12.9, 1H), 1.28 (t,  $J$  7.2, 3H), 1.20 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.18 (d,  $J$  7.0, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  175.4 (C), 172.0 (C), 105.0 (CH), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.3 (CH), 47.5 (CH), 46.5 (CH) y 36.9 (CH), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**(3*S*,3*aS*,5*R*,6*aR*)-3-Etoxi-5-tosil-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-1-ona [(+)-71c].**



A una disolución de (+)-**58** (0.17 mmol) en acetato de etilo (3 mL) se adiciona Pd(C) al 10% (25 mg) y se agita bajo presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra a través de celita, el residuo sólido se lava con acetato de

etilo y el disolvente se evapora a vacío. El sólido obtenido se recrystaliza de diclorometano/eter dietílico. Rendimiento 92%. Sólido blanco,

P.f. 198-200 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 80.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

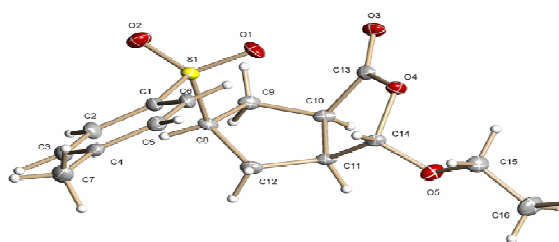
IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 1756, 1322, 1142, 1043, 939.

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$  = 7.76 y 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 5.31 (d,  $J$  0.7, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.00 (dt,  $J$  13.3 y 10.2, 1H), 1.21 (t,  $J$  7.0, 3H).

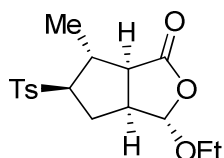
**$^{13}\text{C}$  RMN**  $\delta$  = 177.9 (C), 145.2 (C), 134.8 (C), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 106.0 (CH), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 (CH), 47.0 (CH), 42.9 (CH), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 (CH), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C 59.24, H 6.21, S 9.88; encontrado: C 59.10, H 6.12, S 9.94.

**Difracción de rayos X**



**(3S,3aS,5R,6R,6aS)-3-Etoxi-6-metil-5-[(4-metilfenil)sulfonil]hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (72-exo-c).**



Se obtiene a partir de una disolución de **60-exo** (23 mg, 0.07 mmol) en acetato de etilo (1.5 mL) y Pd(C) al 10% (10 mg), después de 2 horas, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Rendimiento 85%. Sólido blanco.

**P.f.** 138-139 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +48.8$  ( $c=0.5$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

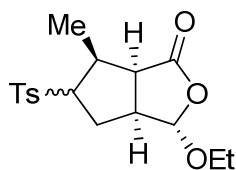
**IR** (KBr):  $\text{cm}^{-1} = 1771, 1598, 1301, 1284, 1146, 927$ .

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta = 7.76$  y  $7.36$  (sistema AA'BB', 4H),  $5.24$  (s, 1H),  $3.83$  (m, 1H),  $3.57$  (m, 1H),  $3.16$  (m, 1H),  $2.85$ - $2.63$  (m, 3H),  $2.46$  (s, 3H),  $2.31$  (m, 1H),  $1.96$  (m, 1H),  $1.19$  (t,  $J$  7.2, 3H),  $1.15$  (d,  $J$  6.8, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta = 177.4$  (C),  $145.2$  (C),  $134.9$  (C),  $130.0$  (CH),  $128.7$  (CH),  $106.0$  (CH),  $71.6$  (CH),  $65.3$  (CH<sub>2</sub>),  $51.6$  (CH),  $45.4$  (CH),  $39.0$  (CH),  $31.3$  (CH<sub>2</sub>),  $21.6$  (CH<sub>3</sub>),  $21.2$  (CH<sub>3</sub>),  $14.8$  (CH<sub>3</sub>);

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ : C 60.33, H 6.55; encontrado: C 60.30, H 6.58.

**(3S,3aS,6S,6aS)-3-ethoxy-6-methyl-5-tosylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-one (72-endo-cd)**

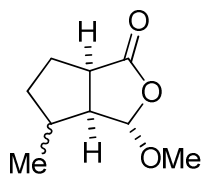


Se obtiene a partir de una disolución de **60-endo** (23 mg, 0.07 mmol) en acetato de etilo (1.5 mL) y Pd(C) al 10% (10 mg), después de 1 hora, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Se obtiene una mezcla diastereoisomérica 3:2 de los epímeros en C-5 **d** y **e**. Rendimiento 85%.

**72d** (isómero mayoritario)  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  (señales más significativas) : 7.75 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H), 5.14 (d,  $J$  2.2, 1H), 2.45 (s, 3H).

**72e** (isómero minoritario)  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  (señales más significativas): 7.76 y 7.35 (sistema AA'BB', 4H), 5.31 (d,  $J$  2.7, 1H), 2.45 (s, 3H).

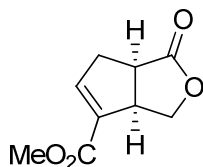
**(3S,3aS,6aR)-3-metoxi-4-metilhexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona [(±)-73cd]**



Se obtiene a partir de una disolución de **64** (20 mg, 0.12 mmol) en acetato de etilo (2 mL) y Pd(C) al 10% (15 mg), después de 2.5 horas, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Se obtiene una mezcla diastereoisomérica 7:3 de los epímeros en C-4 **d** y **e**. Rendimiento 74%.

**74d** (isómero mayoritario)  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$ : 5.19 (d,  $J$  1.6, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.12 (t,  $J$  8.3, 1H), 2.64 (t,  $J$  8.4, 1H), 2.25-2.04 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 3H), 1.10 (d,  $J$  7.02, 3H).

**(-)-1-oxo-3,3a,6,6a-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de metilo<sup>103</sup> (74).**



A una disolución de hidróxido sódico (30 mg, 0.75 mmol) en agua (1 mL) se añade borhidruro sódico (14 mg, 0.37 mmol). Después de 5 minutos se añade el aducto primario (**55**, 0.15 mmol) y se

mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se añade gota a gota una disolución de HCl concentrado (37%) (0.15 ml, 1.9 mmol) y se mantiene 1 hora en agitación. Aparece un precipitado blanco el cual se extrae con abundante acetato de etilo (el hidroxiaácido es poco soluble en disolventes orgánicos). El combinado de lavados se seca con  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se elimina a vacío.

Al crudo de reacción se añade diclorometano (1 ml) y se enfría en baño de hielo. Sobre la suspensión en agitación vigorosa se añade una disolución 0.6 M de diazometano (0.8 ml, 0.48 mmol) en éter dietílico y se mantiene en agitación 5 min. El exceso de diazometano y los disolventes se eliminan a vacío. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1) da lugar al compuesto **74** con un rendimiento del 62 %.

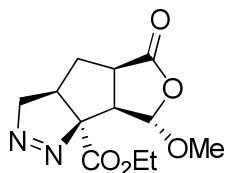
$[\alpha]_D^{20} = -164.8$  ( $c=1.0$ , acetona); Bib. (enantiómero):  $+163.8$  ( $c=3.33$ , acetona)

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.83$  (dd,  $J$  4.5 y 2.3, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (td,  $J$  8.2 y 2.5), 2.91 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 180.0$  (C), 164.1 (C), 144.2 (CH), 135.4 (C), 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 45.8 (CH), 41.7 (CH), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ). (Bib.<sup>103</sup>)

#### 6.5.4. Adiciones conjugadas a los aductos

**7-metoxi-5-oxo-3a,4,4a,5,7,7a-hexahidrofuro[3',4':4,5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-7b(3H)-carboxilato de etilo (75).**



A una disolución del aducto ( $\pm$ )-**26** (50 mg, 0.22 mmol) en éter dietílico (3 mL) enfriada a 0°C se adiciona lentamente una disolución de diazometano en éter dietílico (aprox. 1.6 M) hasta observar que el color amarillo persiste en la reacción (1 ml). Y se deja en agitación a 0°C durante 1 hora. Después, el exceso de diazometano y el disolvente se eliminan a presión reducida (sin calentar) obteniéndose un sólido blanco que es la pirazolina **75** prácticamente pura (rendimiento cuantitativo). Se puede recrystalizar de éter dietílico (96%).

**P.f.** 98-100 °C (con descomposición).

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$ = 6.00 (s, 1H), 4.78 (dd,  $J$ =18.6 y 8.6, 1H), 4.61 (dd,  $J$ =18.6 y 3.2, 1H), 4.23 (q,  $J$ =7.2, 2H), 3.71 (d,  $J$ =8.5, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (ddd,  $J$ =9.9, 8.5 y 1.9, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (dt,  $J$ =14.4 y 9.9, 1H), 1.90 (dt,  $J$ =14.4 y 2.3, 1H), 1.28 (t,  $J$ =7.2, 3H);

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$ = 177.7 (C), 168.0 (C), 106.8, 103.0, 87.3, 62.6, 56.8, 53.7, 43.7, 40.6, 33.5, 14.0.

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 53.73; H, 6.01; N, 10.44. Encontrado: C, 53.43; H, 5.96; N, 10.31.

#### **Adición de nitrometano en condiciones de transferencia de fase.**<sup>104</sup>

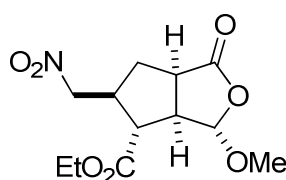
A una disolución de cicloaducto (0.44 mmol) en acetonitrilo (4.4 mL) y nitrometano (4.4 mL) bajo agitación vigorosa y a temperatura ambiente se adiciona carbonato de potasio triturado (611 mg, 4.4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (43 mg, 0.13 mmol). La disolución se mantiene en agitación vigorosa a temperatura ambiente hasta observar la consumición del producto de partida (18 horas aprox). El crudo de reacción se evapora a

vacío y se analiza por  $^1\text{H}$  RMN revelando una mezcla de isómeros. Los productos de reacción mayoritarios son separados por cromatografía en columna.

**(±)-3-metoxi-5-(nitrometil)-1-oxohexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilatos de etilo (76).**

Son obtenidos siguiendo el método general a partir del aducto (±)-**26** y da lugar a una mezcla de (55:25:14:7) esteroisómeros de los que se pueden aislar los dos mayoritarios por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1).

**(3S,3aR,4R,5S,6aR)-76c**-Producto mayoritario Se aísla con un 42% como sólido blanco.



**P.f.** 80-81 °C.

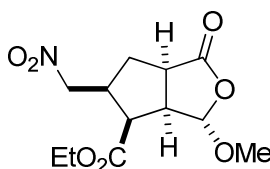
**IR** (film):  $\text{cm}^{-1}$  = 1777, 1729, 1553, 927.

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$  = 5.33 (s, 1H), 4.62 (dd,  $J$  13.1 y 5.6, 1H), 4.38 (dd,  $J$  13.1 y 7.9, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.58 (ddd,  $J$  14.0, 10.3 y 8.7, 1H), 2.45 (t,  $J$  10.9, 3H), 1.83 (ddd,  $J$  14.0, 10.0 y 5.2, 1H), 1.29 (t,  $J$  7.2, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta$  = 178.6 (C), 170.9 (C), 106.1 (CH), 77.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.7, 51.1, 49.7, 41.5 (CH), 41.2 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ : C 50.17, H 5.96, N 4.88; encontrado: C 50.31, H 5.94, N 4.90.

**(3S,3aR,4S,5S,6aR)-76d**-Producto 2º mayoritario Se aísla con un 15% como sólido blanco.



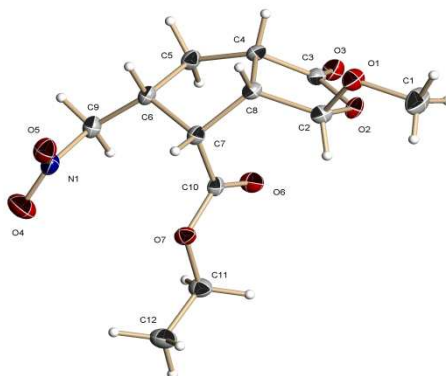
**P.f.** 119-121 °C.

**$^1\text{H}$  RMN:**  $\delta$  = 5.23 (s, 1H), 4.57 (dd,  $J$  13.5 y 8.6, 1H), 4.45 (dd,  $J$

13.5 y 6.5, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.38 (ddd,  $J$  13.3, 10.2 y 8.3, 1H), 2.17 (ddd,  $J$  13.3, 11.2 y 5.6, 1H), 1.29 (t,  $J$  7.2, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta$  = 178.2 (C), 170.6 (C), 104.0 (CH), 74.9 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 56.6, 50.3, 47.7, 42.2 (CH), 41.8 (CH), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

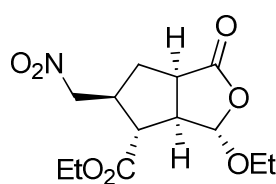
#### Difracción de Rayos X.



#### (3*S*,3*aR*,4*R*,5*S*,6*aR*)-3-etoxi-5-(nitrometil)-1-oxohexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-4-carboxilato de etilo (77).

Son obtenidos siguiendo el método general a partir del compuesto (-)-**57** y da lugar a una mezcla de estereoisómeros (55:25:14:7) de los que se pueden aislar los dos mayoritarios por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 4:1).

**(3*S*,3*aR*,4*R*,5*S*,6*aR*)-77c.** Producto mayoritario Se aísla con un 41% como sólido blanco



**P.f.** 82-83 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.3$  ( $c=1.5$  en CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (film):  $\text{cm}^{-1}$  = 1779, 1732, 1555, 1380, 1031, 932.

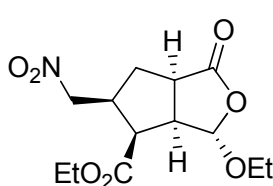
$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  = 5.45 (s, 1H), 4.63 (dd,  $J$  13.0 y 5.4, 1H), 4.37 (dd,  $J$  13.0 y 8.0, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.57 (ddd,  $J$  14.1, 10.2 y 8.7,

1H), 2.44 (t, *J* 11.0, 3H), 1.82 (ddd, *J* 14.1, 10.0 y 5.2, 1H), 1.29 (t, *J* 7.2, 1H), 1.22 (t, *J* 7.0, 1H).

<sup>13</sup>C RMN: δ= 178.8 (C), 171.0 (C), 104.9 (CH), 77.4 (CH<sub>2</sub>), 65.2 y 61.8 (CH<sub>2</sub>), 51.2, 49.6, 41.4 (CH), 41.3 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

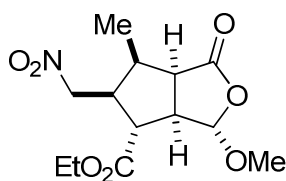
EMAR calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 302.1240; encontrado: 302.1234.

**(3S,3aR,4R,5R,6aR)-77d** Producto 2º mayoritario Se aísla con un 12%.



<sup>1</sup>H RMN: δ= 5.34 (s, 1H), 4.58 (dd, *J* 13.5 y 8.6, 1H), 4.45 (dd, *J* 13.5 y 6.5, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.35 (td, *J* 10.1 y 5.7, 1H), 3.27 (dd, *J* 8.3 y 6.1, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* 13.3, 10.1 y 8.3, 1H), 2.17 (ddd, *J* 13.3, 11.3 y 5.6, 1H), 1.29 (t, *J* 7.1, 3H), 1.22 (t, *J* 7.1, 3H);

**(3S,3aR,4R,5S,6R,6aR)-3-metoxi-6-metil-5-(nitrometil)-1-oxohexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (78c).**



Es obtenido siguiendo el método general después de 36 horas de reacción a partir del aducto **29-endo** y da lugar a una mezcla de estereoisómeros (58:22:20) del que se puede aislar el mayoritario por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 6:1). Rendimiento 40%.

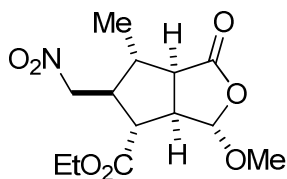
<sup>1</sup>H RMN: δ= 5.30 (s, 1H), 4.52 (d, *J* 5.4, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.03 (t, *J* 9.6, 1H), 2.81 (dd, *J* 9.4 y 6.1, 1H), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.28 (t, *J* 7.2, 3H), 1.28 (d, *J* 6.7, 3H).

<sup>13</sup>C RMN: δ= 177.8, 171.1, 106.7, 76.0, 61.7, 56.8, 50.3, 49.7, 49.03, 48.97, 40.9, 19.4, 14.0.

Análisis elemental calculado (%) para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C 51.82, H 6.36, N 4.65, encontrado: C 51.27, H 6.26, N 4.69.



**(3S,3aR,4R,5S,6S,6aR)-3-metoxi-6-metil-5-(nitrometil)-1-oxohexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (78f).**

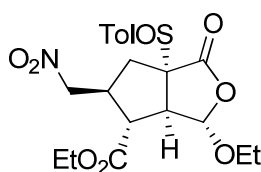


Es obtenido siguiendo el método general después de 36 horas de reacción a partir del aducto **29-*exo*** y da lugar a una mezcla de estereoisómeros (78:22) del que se puede aislar el mayoritario por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 6:1). Rendimiento 57%.

**<sup>1</sup>H RMN:** δ= 5.15 (d, *J* 1.7, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.08 (dt, *J* 8.6 y 2.0, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 1.27 (t, *J* 7.2, 3H), 1.19 (d, *J* 6.5, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:** δ= 174.9, 171.9, 108.4, 74.2, 61.7, 56.9, 49.7, 48.9, 47.0, 45.4, 38.1, 14.0, 13.5.

**(3S,3aR,4R,5S,6aS)-3-etoxi-5-(nitrometil)-1-oxo-6a-((S)-*p*-tolilsulfinil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de etilo (79c).**

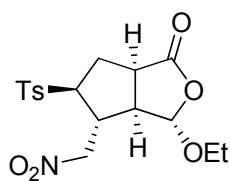


Es obtenido siguiendo el método general después de 24 horas de reacción a partir del aducto **27a** y da lugar a una mezcla de estereoisómeros (78:22) del que se puede aislar el mayoritario por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1). Rendimiento 58%.

**<sup>1</sup>H RMN:** δ= 7.50 y 7.33 (sistema AA'BB', 4H), 5.57 (s, 1H), 4.58 (dd, *J* 13.2 y 4.8, 1H), 4.34 (dd, *J* 13.2 y 7.3, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.52 (d, *J* 10.6, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.62 (dd, *J* 14.6 y 9.5, 1H), 1.30 (t, *J* 7.2, 3H), 1.29 (t, *J* 7.0, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:** δ= 172.8, 169.8, 143.3, 135.5, 129.6, 125.8, 104.7, 76.7, 72.5, 65.8, 62.0, 52.9, 49.8, 40.8, 31.0, 21.5, 14.8, 14.0.

**(3S,3aR,4R,5S,6aR)-3-etoxi-4-(nitrometil)-5-tosilhexahidro-1H-cyclopenta[c]furan-1-one (83c).**



Se obtiene siguiendo el método general a partir del aducto desulfinilado (-)-**61** y da lugar a una mezcla 87:13 de estereoisómeros de la que se puede aislar el aducto mayoritario por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 5:2) con un rendimiento del 72%.

$[\alpha]_D^{20} = +98.6$  ( $c=0.7$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (film):  $\text{cm}^{-1} = 1777, 1547, 1153, 1042, 1031, 924$ .

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta = 7.76$  y  $7.40$  (sistema AA'BB', 4H),  $5.36$  (d,  $J$  1.0, 1H),  $4.99$  (dd,  $J$  13.7 y 4.0, 1H),  $4.69$  (dd,  $J$  13.7 y 4.0, 1H),  $3.86$  (m, 1H),  $3.62$  (m, 2H),  $3.22$  (m, 1H),  $3.11$  (m, 1H),  $2.83$  (aparente t,  $J$  9.1, 1H),  $2.47$  (s, 3H),  $2.28$  (m, 2H),  $1.21$  (t,  $J$  7.1, 3H).

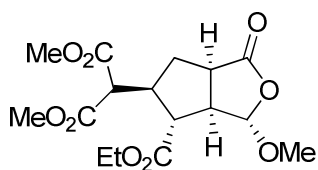
$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta = 176.8$  (C),  $146.0$  (C),  $133.8$  (C),  $130.4$  (CH),  $128.8$  (CH),  $105.6$  (CH),  $76.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $66.4$  (CH),  $65.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $52.1$  (CH),  $42.4$  (CH),  $41.4$  (CH),  $30.3$  ( $\text{CH}_2$ ),  $21.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $14.8$  ( $\text{CH}_3$ ).

EMAR calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NSO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.1117; encontrado: 384.1107.

**Adición conjugada del anión malonato.** En un matraz bajo atmósfera de argón y en baño de hielo se añade a una suspensión de hidruro sódico (0.50 mmol) en THF (0.2 mL) malonato de dietilo o dimetilo (10 eqs. 4.2 mmol). La disolución se mantiene en agitación hasta no observar evolución de hidrógeno (5 min) y se adiciona una disolución de cicloaducto (0.42 mmol) en THF (0.3 mL). A continuación se retira el baño de hielo y se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta no observar material de partida por TLC. El crudo de reacción se diluye con acetato de etilo (10 mL) y se adiciona disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se elimina a presión reducida calentando el baño a  $40^\circ\text{C}$  para destilar el malonato en exceso. El crudo se analiza por  $^1\text{H RMN}$  y se purifica por cromatografía en columna.

**2-((3S,3aR,4R,5S,6aR)-4-(etoxicarbonil)-3-metoxi-1-oxohexahidro-1H-**

**ciclopenta[c]furan-5-il)malonato de dimetilo (80c).**

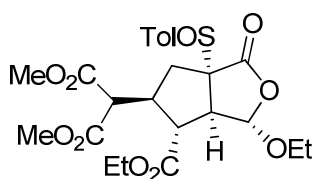


Este producto se obtiene siguiendo el método general a partir del cicloaducto racémico **26** con un 41% de rendimiento como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$ = 5.17 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d,  $J$ =11.5, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.99 (dd,  $J$  9.9 y 8.3, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.08 (ddd,  $J$  13.0, 12.2 y 6.2, 1H), 1.27 (t,  $J$  7.2, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:**  $\delta$ = 178.6 (C), 171.1 (C), 168.4 (C), 168.3 (C), 104.1 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH), 52.8, 52.6, 52.5, 50.2, 48.1, 43.9, 41.7, 30.9 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**2-((1S,3aS,5S,6R,6aR)-1-etoxi-6-(etoxicarbonil)-3-oxo-3a-((S)-*p*-tolilsulfinil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-5-il)malonato de dimetilo (81c).**

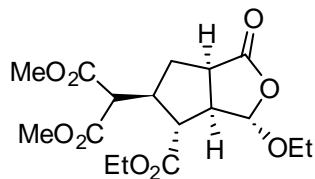


Este producto se obtiene siguiendo el método general a partir del cicloaducto **27a** con un 61% de rendimiento y se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) con una pureza diastereoisomérica del 85% como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$ = 7.54 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 5.31 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.704 (s, 3H), 3.697 (s, 3H), 3.66 (d,  $J$  8.8, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.28 (d,  $J$  11.7, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.46 (dd,  $J$  14.4 y 7.8, 1H), 2.42 (t, 3H), 1.95 (dd,  $J$  14.4 y 11.9, 1H), 1.24 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.22 (t,  $J$  7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:**  $\delta$ = 172.4, 170.9, 167.72, 167.69, 143.0, 136.1, 129.4, 126.1, 102.6, 74.1, 65.6, 61.5, 52.74, 52.72, 52.6, 52.4, 49.7, 43.9, 31.4, 21.5, 14.9, 13.9.

**2-((3S,3aR,4R,5S,6aR)-3-etoxi-4-(etoxicarbonil)-1-oxohexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-5-il)malonato de dimetilo (82c).**

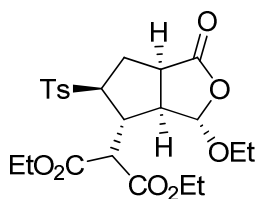


Este producto se obtiene siguiendo el método general de desulfonilación con amalgama de aluminio a partir de 106 mg (0.2 mmol) y 577 mg de aluminio y se purificó por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) como aceite incoloro con 85% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H RMN:**  $\delta$ = 5.26 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (m, 1H) 3.51 (d, *J* 11.6, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* 9.9 y 8.4, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.26 (t, *J* 7.2, 3H), 1.20 (t, *J* 7.1, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN:**  $\delta$ = 178.8 (C), 171.1 (C), 168.4 (C), 168.3 (C), 103.0 (CH), 65.0, 61.3 (CH<sub>2</sub>), 52.8, 52.6, 52.5, 50.3, 48.1, 43.9, 41.8, 30.9 (CH<sub>2</sub>), 14.8, 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**2-((3S,3aR,4R,5S,6aR)-3-etoxi-1-oxo-5-tosilhexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-il)malonato de dietilo (84).**



Este producto se obtiene siguiendo el método general a partir del compuesto (+)-**61** y se purifica por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 2:1) con un 63% de rendimiento como un sólido gomoso blanco.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = + 52.6 (c 1.35, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (film): 1781, 1730, 1303, 1147, 1035, 939.

**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$ : 7.74 and 7.36 (sistema AA'BB', 4H), 5.48 (d, *J* 1.3, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.96 (d, *J* 4.5, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (dt, *J* 8.9 y 6.8, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.02 (ddd, *J* 9.3, 6.9 y 1.3, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.30 (t, *J* 7.1, 3H), 1.29 (t, *J* 7.1, 3H), 1.21 (t, *J* 7.1, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$ : 177.4, 167.9 y 167.8 (C=O), 145.4 y 134.1 (C), 130.1 y 128.9, 107.4 (CH), 67.5 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (2 CH<sub>2</sub>), 53.7, 51.6, 44.0 y 42.9 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (2 CH<sub>3</sub>).

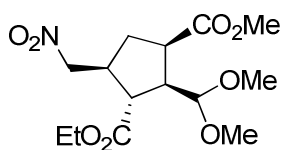
EMAR (FAB) Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>S [M+H] 483.1689, encontrado 483.1711.

#### 6.5.5. Aperturas del anillo de furanona

##### *Apertura del anillo de furanona a éster-acetal.*

Se prepara una disolución 25 mM del compuesto bicíclico en una mezcla de metanol/ácido sulfúrico 100:1 y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza añadiendo NaHCO<sub>3</sub> sólido y se agita durante 30 minutos más. La suspensión se filtra y el disolvente evaporado a vacío. El crudo éster-acetal se purifica por cromatografía en columna.

##### **(-)-(1R,2R,3R,4S)-2-(dimetoximetil)-4-(nitrometil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-etilo 1-metilo (85).**



Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del biciclo **77c**. Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> neutralizada con Et<sub>3</sub>N; hexano, acetato de etilo 3:1) como aceite incoloro con 72 % de rendimiento.

$[\alpha]_D^{20} = -14.5$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 4.58 (dd, *J* 13.1 y 6.2, 1H), 4.46 (dd, *J* 13.1 y 8.0, 1H), 4.34 (d, *J* 6.3, 1H), 4.13 (q, *J* 7.1, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.08-2.83 (m, 3H), 2.75 (dd, *J* 9.3, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.82 (ddd, *J* 13.3, 9.1 y 7.8, 1H), 1.25 (t, *J* 7.2, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 174.4, 174.1, 105.2, 79.2, 61.6, 54.9, 52.1, 49.3, 48.8, 44.7, 41.7, 34.0, 14.5.

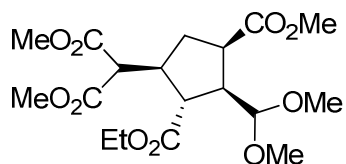
**Análisis elemental** calculado (%) para  $C_{14}H_{23}NO_8$ : C 50.44, H 6.95, N 4.20, encontrado: C 50.18, H 6.85, N 4.18.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD (hexano, isopropanol 80:20, flujo 1mL/min)  $t_R$  10.3 min. *ee* > 99.5

El compuesto racémico se obtiene a partir de **76c** con un 45% de rendimiento.

**HPLC**  $t_R$  7.6 y 10.3 min

**(1R,2R,3R,4S) 4-(1,3-dimetoxi-1,3-dioxopropan-2-il)-2-(dimetoximetil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de 3-etilo 1-metilo (86).**

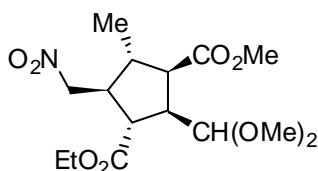


Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del biciclo **82c** (29 mg, 0.07 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$  neutralizada con  $Et_3N$ ; hexano, acetato de etilo 3:1) como aceite incoloro con 50 % de rendimiento.

**$^1H$  RMN** ( $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ = 4.71 (d, *J* 9.0, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.42 (d, *J* 11.6, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.17 (td, *J* 12.6 y 10.3, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.24 (t, *J* 7.2, 3H).

**$^{13}C$  RMN** ( $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 174.0, 172.3, 169.1, 168.7, 103.2, 60.7, 53.6, 53.3, 52.9, 52.8, 51.7, 47.5, 47.1, 43.2, 42.4, 33.8, 14.3.

**(±)-(1R,2R,3R,4S,5S)-2-(dimetoximetil)-4-metil-5-(nitrometil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (87).**



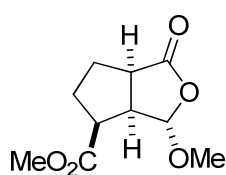
Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del biciclo **78c**. Se purificó por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 1:1)

como aceite incoloro con 63 % de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ = 4.50 (m, 2H), 4.28 (d,  $J$  6.9, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (dt,  $J$  9.3 y 7.1, 1H), 2.81 (dd,  $J$  9.0 y 7.3, 1H), 2.66 (t,  $J$  9.3, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.24 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.06 (d,  $J$  6.6, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ = 174.2, 173.8, 105.1, 78.1, 61.6, 54.8, 54.5, 52.5, 52.1, 49.9, 48.6, 47.2, 41.4, 18.3, 14.4.

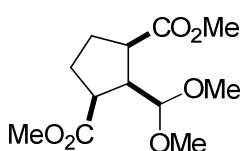
**(3S,3aS,4S,6aR)-3-metoxi-1-oxohexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-4-carboxilato de metilo (88).**



Se obtiene a partir del compuesto **70c** siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  neutralizada con  $\text{Et}_3\text{N}$ ; hexano, acetato de etilo 5:1) como aceite incoloro con 72% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 MHz)  $\delta$ : 5.12 (d,  $J$  1.2, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H).

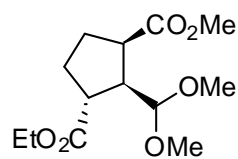
**(1R,2s,3S)-2-(dimetoximetil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (89).**



Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del bicio **70c**. Se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  neutralizada con  $\text{Et}_3\text{N}$ ; hexano, acetato de etilo 5:1) como aceite incoloro con 24 % de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ = 4.52 (d,  $J$  8.7, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.26 (s, 6H), 2.82 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ = 174.2, 103.3, 54.3, 51.6, 48.3, 45.7, 27.4.

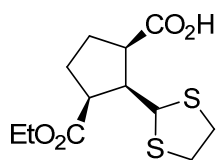
**(1R,2R,3R)-2-(dimetoximetil)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (90)**

Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del bicio 70d.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ = 4.38 (d,  $J$  7.6), 4.10 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 6H), 3.0-2.80 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.24 (t,  $J$  7.1, 3H).

**Apertura del anillo de furanona a ácido-ditiolano.**

A una disolución 0.2 M de ( $\pm$ )-69c, (-)-70c, ( $\pm$ )-71c ó (-)-72c y etano-1,2-ditiol (5 equiv) en diclorometano seco se añade gota a gota a una disolución 0.1 M de trifluoruro de boro-eter dietílico (2 equiv.) en el mismo disolvente a 0 °C. La disolución se mantiene en agitación a 0 °C durante 6 horas (monitorizada por TLC). Se añade agua a la mezcla de reacción, y la fase acuosa se extrae sucesivas veces con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evapora a vacío. El crudo de reacción se analiza por  $^1\text{H RMN}$  y el ácido ciclopentanocarboxílico se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetona, 4:1).

**Ácido (1R,2R,3S)-2-(1,3-ditiolan-2-il)-3-(etoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (91).**

Se obtiene de forma enantioméricamente pura a partir de (-)-70c y etano-1,2-ditiol. Rendimiento 79%, aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} + 11.3$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neto) 3400-2600, 1725, 1702, 1184  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.16 (d,  $J$  11.8, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.28-3.06 (m, 2H), 2.51 (dt,  $J$  11.8 y 7.8, 1H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.27 (t,  $J$  7.2, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  178.6 (C), 174.1 (C), 60.8( $\text{CH}_2$ ), 56.8(CH), 52.1(CH), 46.5 (CH), 46.2 (CH), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $2\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

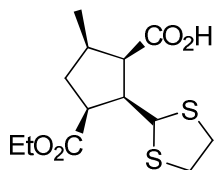


**Análisis elemental** calculado para  $C_{12}H_{18}O_4S_2$ : C, 49.63; H, 6.25; S, 22.08. Encontrado: C, 49.83; H, 6.42; S, 21.39.

El compuesto racémico se obtiene a partir de ( $\pm$ )-**69c**

**Ácido**

**(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(1,3-ditiolan-2-il)-3-(etoxicarbonil)-5-metilciclopentanocarboxílico (92).**



Se obtiene de forma enantioméricamente pura a partir de **72c** y etano-1,2-ditiol. Rendimiento. 82%.

$[\alpha]_D^{20} + 26.2$  (c 1.3,  $CHCl_3$ ).

**IR** (neto) 3500-2500, 1727, 1705, 1184  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.11 (d, *J* 11.8, 1H), 4.15 (q, *J* 7.1, 2H), 3.30-3.10 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* 11.8, 9.9 y 6.3, 1H), 2.32-2.03 (m, 3H), 1.27 (t, *J* 7.2, 3H), 1.10 (d, *J* 6.4, 3H).

**$^{13}C$  RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  176.2 (C), 174.8 (C), 61.0 ( $CH_2$ ), 56.2 (CH), 53.4 (CH), 52.6 (CH), 45.3 (CH), 38.8 ( $CH_2$ ), 38.1 ( $CH_2$ ), 37.4 (CH), 36.8 ( $CH_2$ ), 15.8 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ).

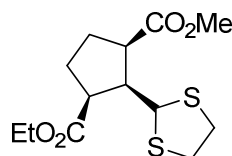
El compuesto racémico se obtiene a partir de ( $\pm$ )-**71c**

#### **Esterificación de ácidos con diazometano.**

Los ácidos carboxílicos **91** y **92** son tratados con un exceso de diazometano a 0 °C en éter dietílico durante 10 minutos. Después de evaporar (sin calentar) el exceso de diazometano y el disolvente se obtienen los correspondientes ésteres metílicos en rendimiento cuantitativo. Los ésteres se analizaron por HPLC con una columna Daicel

Chiralcell OD empleando hexano e isopropanol como eluyentes (97/3) con flujo continuo de 1ml/min. Condiciones y tiempos de retención están indicados en cada caso.

**(1S,2R,3R)-2-(1,3-ditiolan-2-il)ciclopentano-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (93).**



Se obtiene de forma enantiopura a partir de **91** con rendimiento cuantitativo.

$[\alpha]_D^{20} + 1.8$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neto) 1726, 1175, 933 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.13 (d, *J* 11.8, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.47 (dt, *J* 7.7 y 11.8, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.28 (t, *J* 7.2, 3H).

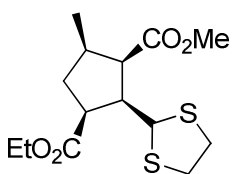
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 174.1 (C), 173.7 (C), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH), 52.4 (CH), 51.6 (CH), 46.2 (CH), 46.1 (CH), 38.4 (2CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

EMAR (FAB) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H] 305.0881, encontrado 305.0880.

HPLC *t*<sub>R</sub> = 13.4 min (*ee*, >99.5%).

El compuesto racémico se obtiene a partir de (±)-**69c**. (*t*<sub>R</sub> = 13.5 y 14.5 min).

**(1S,2S,3R,4R)-2-(1,3-ditiolan-2-il)-4-metilciclopentano-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (94).**



Se obtiene a partir de **92** con rendimiento cuantitativo y ópticamente puro.

$[\alpha]_D^{20} + 40.4$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

IR (neto) 1730, 1171, 1029 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.09 (d, *J* 11.7, 1H), 4.17 (q, *J* 7.1, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.31-3.07 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 2.59 (ddd, *J* 11.8, 9.9 y 6.2, , 1H), 2.28-2.12 (m, 3H), 1.29 (t, *J* 7.2, 3H), 1.03 (d, *J* 6.3, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 173.7 (C), 172.6 (C), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH), 53.1 (CH), 52.9 (CH), 51.1(CH<sub>3</sub>), 45.2 (CH), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

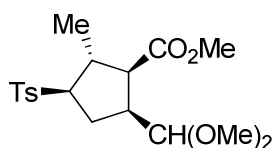
**EMAR** (FAB) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H] 319.1038, encontrado 319.1033.

**HPLC** t<sub>R</sub> = 11.5 min (*ee* > 99.5%).

El compuesto racémico se obtiene a partir de (±)-**71c**. (t<sub>R</sub> = 11.6 y 14.2 min).

**(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-(dimetoximetil)-2-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonil]**

**ciclopentanocarboxilato de metilo (95).**



Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del biciclo **74a**. Se purificó por cromatografía en columna (hexano, éter dietílico 1:1) como aceite incoloro con 82 % de rendimiento.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 26.5 (c 1.0, CHCl<sub>2</sub>).

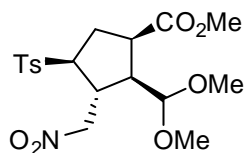
**IR** (film): cm<sup>-1</sup> = 1732, 1597, 1301, 1285, 1145, 1058;

**<sup>1</sup>H RMN** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ= 7.76 y 7.39 (sistema AA'BB', 4H), 4.32 (d, *J* 8.1, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.08 (q, *J* 9.0, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.03 (d, *J* 6.6, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ= 173.3 (C), 145.5 (C), 136.3 (C), 130.4 (CH), 129.1 (CH), 104.6 (CH), 69.8 (CH), 54.5 (CH<sub>3</sub>), 53.8 (CH), 53.7 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>) 43.2 (CH), 39.0 (CH), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>);

**EMAR** (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{26}O_6SNa$ : 393.1342  $[M+Na]^+$ , encontrado: 393.1356  $[M+Na]^+$ .

**(1R,2R,3R,4S)-2-(dimetoximetil)-3-(nitrometil)-4-tosilciclopentanocarboxilato de metilo (96).**



Este producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del biciclo **83c**. Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$  neutralizada con  $Et_3N$ ; hexano, acetato de etilo 3:1) como aceite incoloro con 60 % de rendimiento.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 7.79 y 7.38 (sistema AA'BB', 4H), 4.83 (dd,  $J$  13.9 y 4.4, 1H), 4.69 (dd,  $J$  13.9 y 3.7, 1H), 4.41 (d,  $J$  6.9, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (dt,  $J$  9.0 y 6.7, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (dt,  $J$  13.0 y 11.3, 1H), 1.97 (dt,  $J$  13.0 y 6.9, 1H).

## 7. Bibliografía

1. S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, 287, 1964.
2. a) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 535. b) J. L. Methot, W. R. Roush. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.
3. K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815. A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2,155,113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q.
4. D. A. White, M. M. Baizer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3597.
5. a) D. Ma, Y. Lin, X. Lu, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1045; b) B. M. Trost, T. A. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2301; c) Y. Inoue, S. Imaizumi, *J. Mol. Catal.* **1988**, 49, L19; d) B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7933.
6. B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3167.
7. C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2906
8. B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 141
9. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (Eds.: D. F. Horrobin, M. S. Manku, P. Sirois, P. Borgeat), Churchill Livingstone, Edinburgh, **2002**
10. G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Battistini, C. Curti, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, 29, 449.
11. a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6432. b) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2326. c) B. M. Trost, M. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3687.
12. d) M. Lautens, W. Klute, W. Tam. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49.
13. H. T. Chang, T. T. Jayanth, C. H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4166.
14. M. Komatusu, I. Suehiro, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Synlett* **1991**, 771.
15. Y. Horiguchi, I. Suehiro, A. Sasaki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6077.
16. K. Takasu, S. Nagao, M. Ihara, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2376.
17. K. Kumar, R. Kapoor, A. Kapur, M. P. S. Ishar. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2023
18. Al-Soud, Y. A.; Al-Masoudi, N. A.; Hass, T.; Beifu, U. *Org. Chem.* **2008**, 5, 55.
19. X. Lu, Z. Lu, X. Zhang *Tetrahedron*, **2006**, 62, 457
20. D. J. Wallace, R. L. Sidda, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1051-1054. J
21. A. T. Ung, K. Schafer, K. B. Lindsay. S. G. Pyne, K. Amornraksa, R. Wouters, I. Van der Linden, I. Biesmans, A. S. J. Lesage, B. W. Skelton, A. H. White. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 227.
22. S. R. Yong.; M. C. Williams, S. G. Pyne, A. T. Ung, B. W. Skelton, A. H. White, P. Turner. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8120.
23. T. Q. Pham, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6369.
24. G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836.
25. J. E. Wilson, G. C. Fu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1426
26. a) M. Sampath, T. P. Loh, *Chem. Commun.*, **2009**, 1568-1570. b) M. Sampath, T. P. Loh, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 739. c) X. Y. Guan, Y. Wei, M. Shi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5024
27. B. J. Cowen, S. J. Miller. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10988
28. A. Voituriez, A. Panossian, N. Fleury-Bregeot, P. Retailleau, A. Marinetti, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14030.

29. H. Xiao, Z. Chai, C. W. Zheng, Y. Q. Yang, W. Liu, J. K. Zhang, G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4467.
30. X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1726.
31. a) X. F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6276. b) N. Fleury-Bregeot, L. Jean, P. Retailleau, A. Marinetti, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11920. c) Y. Q. Fang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660. d) N. Pinto, N. Fleury-Bregeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 146.
32. a) T. Dudding, O. Kwon, E. Mercier, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3643. b) Y. Liang, S. Liu, Z. X. Yu, *Synlett*, **2009**, *6*, 905. c) Y. Liang, S. Liu, Y. Xia, Y. Li, Z. X. Yu, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4361.
33. B. J. Cowen, S. J. Miller, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3102.
34. a) S. G. Pyne, K. Schafer, B. W. Skelton, A. H. White. *Chem. Commun.* **1997**, 2267. b) A. T. Ung, K. Schafer, K. B. Lindsay, S. G. Pyne, K. Amornraksa, R. Wouters, I. Van der Linden, I. Biesmans, A. S. J. Lesage, B. W. Skelton, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 227.
35. Y. Du, X. Lu, Y. Yu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8901.
36. Y. Du, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6463.
37. J. C. Wang, M. J. Krische. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5855.
38. R. A. Jones, M. J. Krische *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1849.
39. a) B. F. O'Donovan, P. B. Hitchcock, M. F. Meidine, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *Chem. Commun.* **1997**, *1*, 81. L. H. Shu, W. Q. Sun, D. W. Zhang, S. H. Wu, H. M. Wu, J. F. Xu, X. F. Lao, *Chem. Commun.* **1997**, *1*, 79.
40. Z. Xu, X. Lu *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3461. Ver también: b) Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031 y c) X. Zhenrong, X. Lu, *Tetrahedron* **1999**, *40*, 549.
41. a) G. S. Creech, O. Kwon, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 429. b) S. Xu, L. Zhou, R. Ma, H. Song, Z. He, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8698. y referencias allí citadas.
42. A. Panossian, N. Fleury-Bregeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3826.
43. K. Hayakawa, H. Nishiyama, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 512.
44. A. Padwa, M. A. Filipkowski, D. N. Kline, S. S. Murphree, M. Meske, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2061, y referencias allí citadas.
45. a) F. Inagaki, T. Kawamura, C. Mukai, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5154, b) F. Inagaki, C. Mukai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1217.
46. a) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617; b) A. Padwa, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386 c) A. Padwa, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3256.
47. E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, H-U. Reissig, A. Moreno-Vargas, E. Alvarez, I. Robina, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778.
48. Para diazocompuestos ver: a) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522-6534; b) J. L. García Ruano, M. T. Peromingo, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942-8947; c) J. L. García Ruano, F. Bercial, G. González, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1993-2002; d) J. L. García Ruano, S. Alonso, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173-3176. Para óxidos de nitrilo ver: e) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14491-14500. Para nitronas ver: f) J. L. García Ruano, A.

- Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825-8834; g) J. L. García Ruano, J. I. Andrés, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653-4656. Para iluros de azometino ver: h) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013-10019; i) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981-987; j) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484-8490.
49. J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 177.
50. G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis*, **1987**, 173.
51. F. H. Sangsari, F. Chastrette, M. Chastrette, *Synthetic Commun.*, **1988**, *18*, 1343.
52. G. O. Schenck, *Liebigs Ann.* **1953**, *584*, 156.
53. G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2919.
54. D. C. Cruz, A. H. Linares, F. Yuste, M. R. Martín, J. L. G. Ruano, *Synthesis*, **2009**, *7*, 1095.
55. M. Hulce, J. P. Mallamo, L. L. Frye, T. P. Kogan, G. H. Posner, *Organic Syntheses*, **1986**, *64*, 196.
56. J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1623.
57. J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 981.
58. R. W. Lang, H. J. Hansen. *Organic Synthesis* **1984**, *62*, 202.
59. en el método descrito en la bibliografía se aísla con un 23% por cromatografía en columna.
60. W. Truce, L. D. Markley, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3275. ó S. T. McDowell, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Section B: Physical Organic*, **1967**, *4*, 351
61. C. J. M Stirling, *J. Chem. Soc.*, **1964**, *1*, 5856
62. V. N. Mikhailova, A. D. Bulat, V. P. Yurevich, L. A. Ezhova, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1988**, *24*, 1948.
63. M. Cinquini, S. Colonna, F. Cozzi, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Org. BioOrg. Chem.* **1976**, *19*, 2061.
64. A. Padwa, B. Harrison, S. S. Murphree, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4232.
65. C. J. M. Stirling, G. Smith, *J. Chem. Soc. [Section] C: Organic*, **1971**, *8*, 1530.
66. S. Braverman, T. Globerman, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3873.
67. M. Harmata, C. Huang. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 972.
68. S. E. Denmark, M. A. Harmata, K. S. White, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4031.
69. W. E. Truce, D. L. Heuring, G. C. Wolf, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 238.
70. M. C. Clasby, D. Craig; *Synlett*, **1992**, 825
71. Ver: a) Grainger, R. S.; Tisselli, P.; Steed, J. W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 151. b) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Current Org. Chem.* **2007**, *11*, 1034.
72. X. C. Zhang, S. H. Cao, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1548
73. Los datos cristalográficos (excluyendo factores de estructura) para **27b** and **30b** han sido depositados en la Cambridge Crystallographic Data Centre como publicación suplementaria con los números CCDC 695572 y 695573. Pueden obtenerse copias de

- los datos solicitándolas a CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].)
74. Cicloadiciones a la furanona **3**: a) diazoalcanos García Ruano, J. L.; Alonso, M.; Fraile, A.; Martín, M. R.; Peromingo, M. T.; Tito, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942. b) nitronas y óxidos de nitrilo Memoria de Licenciatura de J. F. Soriano Universidad Autónoma de Madrid
75. Cicloadiciones a la piranona **4**: a) diazoalcanos Cruz, D; Yuste, F.; Martín, M. R.; Tito, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820-3826. b) nitronas: M. R. Martín; J. L. García Ruano, D. Cruz, A. Fraile, F. Yuste *Eighth Tetrahedron Symposium "Challenges in Organic Chemistry"* P 79; Berlin **2007**
76. Cicloadiciones a la ciclopentenona **5**: a) diazoalcanos: J. L. García Ruano, M. Alonso, D. Cruz, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, F. Yuste *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10546-10551; b) azometin iluros: García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981-987. b) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013-10019.
- c) nitronas
77. a) F. Fariña. *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1981**, *77*, 213 b) A. L. Feliu, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 447
78. R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 563. S. Yamagiwa, H. Sato, N. Hoshi, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1, Org. Bioorg. Chem.* **1979**, *3*, 570. M. C. Carreño, M. B. Cid, F. Colobert, J. L. García Ruano, G. Solladie, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1439.
79. CAS: 61305-27-9
80. a) W. E. Truce, D. L. Heuring, G. C. Wolf, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 238-244; b) I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitham, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6493-6508.
81. V. N. Mikhailova, V. P. Yurevich, A. D. Bulat, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1971**, *7*, 562. El trifenilsulfonilpropano ver A. Padwa, D. N. Kline, S. S. Murphree, P. E. Yeske, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 298.
82. Cicloadiciones [3+2] ver: Y. Liang, S. Liu, Z-X. Yu, *Synlett* **2009**, 905. Cicloadiciones [4+2] ver Y. S. Tran, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12632.
83. B. Sreedhar, M. A. Reddy, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 1949.
84. B. M. Trost and M. L. Crawley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237
85. Para una revisión de los métodos habituales de desulfuración ver: a) P. Caubère and P. Coutrot. en: B.M. Trost and I. Fleming, Editors, *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 8, Pergamon Press, Oxford (1991), pp. 835–870 b) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: "Oxidizing and Reducing Agents"*; Ed. Burke, S.D. y Danheiser, R.L.; Ed. Wiley, **1999**.
86. a) H. Hauptmann, W.F. Walker, *Chem. Rev.*, **1962**, *62*, 347. b) L. K. Keefer, G. Lunn, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 459.
87. a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1345. b) G.H. Posner, M. Hulce, J. P. Mallamo, S. A. Drexler, J. Clardy. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5244. c) G. H. Posner, J. P. Mallamo, M. Hulce, L.L. Frye, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4180.
88. C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547 y ref. allí citadas.
89. G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1135.



90. J. Bremner, M. Julia, M. Launay, J.-P. Stacino, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3265.
91. a) G. A. Russell, G. J. Mikol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5498. b) R. A. Holton, R. M. Kennedy, H.-B. Kim, M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1597. c) R.A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kennedy, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2317.
92. a) *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1; Fieser & Fieser; John Wiley & Sons, New York, **1967**, pp 892. b) F.S. Dovell, H. Greenfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2767.
93. J. L. García Ruano, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8825.
94. G. H. Lee, I. K. Youn, E. B. Choi, H. K. Lee, G. H. Yon, H. C. Yang, C. S. Pak, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1263-1287
95. A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5999-6007.
96. Revisiones de vinilsulfonas que incluyen adiciones conjugadas: a) A. El-Awa, M. N. Noshi, X. Mollat du Jourdin, P.L. Fuchs *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2315. b) I. D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299 c) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle *Synthesis* **2007**, 1279 catalizada por metales, d) D. Christopher Meadows, J. Gervay-Hague *Medicinal Research Reviews*, **2006**, 26, 793, e) Forristal *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26, 163, f) J. Leonard, E. Diez-Barra, S. Merino *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051
97. Adiciones de Michael a vinilsulfonas: a) S. Sulzer-Moss, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3204. b) Q. Zhu, Y. Lu *Org. Lett.* **2009**, 11, 1721-1724 c) P. Evans, R. J. K. Taylor *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26, 481.
98. Síntesis de productos naturales a través de adiciones conjugadas a cetonas a) M. C. Carreño, E. Merino, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1064 Síntesis de dihidroepiepoformin, (-)-gabosine O, (+)-epiepoformin, (-)-theobroxide y (+)-4-epigabosine, M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 879. Rubiginones A2 y C2. b) Itoh, N.; Matsuyama, H.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Iyoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3121 (Homalina).
99. a) B. L. Feringa, B. de Lange, J. C. de Jong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2471
100. a) B. M. Trost, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3090.
101. a) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5628. b) X. Zhang, H. Huang, Q. Chen *J. As. Nat. Pr. Res. (Journal of Asian Natural Products Research)* **2005**, 7, 711-721 c) F. Ishibashi, S. Park, T. Kusano, K. Kuwano *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, 69, 391-395.
102. a) Y. Morita, H. Tokuyama, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2005**, 7, 4337 b) J. Robertson, M. Ménard, R. Ford, S. Bell *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2988 c) S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227.
103. B. Rosenstock, H. J. Gais, E. Herrmann, G. Raabe, P. Binger, A. Freund, P. Wedemann, C. Krüger, H. J. Lindner; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 257-273
104. a) F. Fariña, M. C. Maestro, M. V. Martín, M. L. Soria, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4007. b) M. C. Maestro, M. C. Barquilla, M. R. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3593.

105. a) b) X. Zhang, H. Huang, Q. Chen *J. As. Nat. Pr. Res.* ( Journal of Asian Natural Products Research) **2005**, 7, 711–721b) G. J. Tanoury, M. Chen, Y. Dong, R. E. Forslund, D. Magdziak *Org. Lett.* **2008**, 10, 185.
106. a) Y. Morita, H. Tokuyama, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2005**, 7, 4337-4340 (Kainico) 5-aciloxi, 1,3-dipolarazometin iluro; b) S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227-22238.
107. a) F. Fariña, M. V. Martín, M. R. Martín, ES Patent 422781, 143, 1974. b) F. Fariña, M. V. Martín, M. R. Martín, F. Sanchez *Synthesis* **1977**, 642-644
108. Fariña, F.; Martín, M. R.; Parellada, M. D. J. *Chem. Research (S)*, **1984**, 250. (M), 2213.
109. D. D. Perrin, W. L. F. Armargo, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 2<sup>nd</sup> Ed., 1989.
110. Corey, E.J.; Chaykovsky, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1345.
111. Hudlický, M. "Reductions in Organic Chemistry" John Wiley&Sons, New York, **1984** (pág 212).
112. Arndt, F. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, **1943**, 461.
113. Arndt, F. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, **1943**, 165.
114. Itoh, N.; Matsuyama, H.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Iyoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3121.
115. G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1239
116. A. Suarez; G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3580.
117. Yoshimatsu, M.; Matsuura, Y.; Gotoh K. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1405
118. K. Hiroi, F. Kato; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1543.
119. I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitham, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6493 –6508
120. T. T. Curran, D. A. Hay, C. P. Koegel, J. C. Evans, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983. N. Becker, E. M. Carreira *Org. Lett.*, **2007**, 19, 3857.

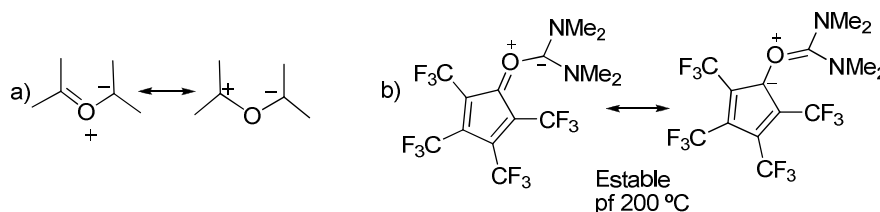
## Capítulo III

### Cicloadiciones 1,3-dipolares de un iluro de carbonilo.

1. Introducción
2. Síntesis de materiales de partida
3. Cicloadiciones de 1-metoxi benzopirilio-4-olato
4. Conclusiones
5. Parte experimental
6. Bibliografía

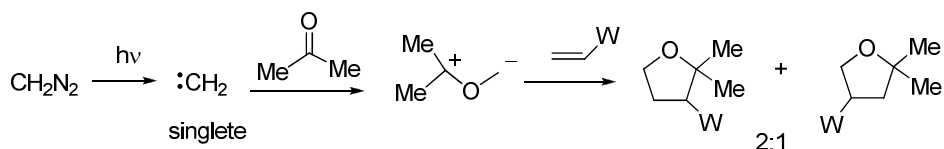
## 1. Introducción

Los iluros de carbonilo se conocen desde 1960, son 1,3-dipolos de tipo alílico muy reactivos que se han propuesto (Figura 3.1, a) como intermediarios en algunas reacciones. Estudios teóricos determinan que la energía del iluro de carbonilo es 63 Kcal/mol más alta que la del epóxido y parece que es plano con el ángulo C-O-C de  $129^\circ$  y la longitud del enlace C-O de 1,297 Å (intermedia entre C=O y C-O) lo que permite la deslocalización alílica para esta especie. Los iluros de carbonilo generalmente no se aíslan, aunque hay ejemplos de iluros estabilizados que pueden aislarse como el indicado en el apartado de la Figura 3.1 b).



Existen distintos métodos de formación de iluros de carbonilo: a) reacción de un compuesto carbonílico con un carbeno,<sup>1</sup> b) fotólisis o termólisis de epóxidos, c) termólisis de  $^3\Delta$ -1,3,4-oxadiazoles en presencia de un compuesto carbonílico y d) otros métodos. El inconveniente de la fotólisis o termólisis de epóxidos es que no es compatible con muchos grupos funcionales ni en el dipolo ni en el dipolarófilo. La reacción de un carbeno con un carbonilo (aldehído ó cetona, ésteres y también amidas y ureas), es el de más interés y fue el que utilizó Olah en 1986 para generar el iluro de carbonilo más simple (fotólisis de dideuterodiazometano y reacción con formaldehído monómero en dimetileter). En 1963 se propuso la formación de un carbonil iluro (irradiando una solución de diazometano en acetona a  $-78^\circ\text{C}$ ), el cual se atrapó con acrilonitrilo, acrilato de metilo o fumaronitrilo (Esquema 3.1).

<sup>1</sup> a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle *Chem. Rev.* **1991**, 91, 263. b) A. Padwa *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 22. c) Padwa, A.; Chinn, R. L.; Hornbuckle, S. F.; Zhang, Z. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3271. d) Padwa, A.; Fryxell, G. E.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3100.



Esquema 3.1

La utilidad sintética de los carbenos libres en la formación de los iluros de carbonilo es limitada debido, por una parte, a que las condiciones de reacción que se utilizan para generar los carbenos pueden alterar otras funciones presentes en la molécula, y también por su alta reactividad y falta de selectividad con compuestos orgánicos funcionalizados. Para obtener los iluros de carbonilo mejor que utilizar los carbenos libres son los metalo carbenos, que se obtienen fácilmente por descomposición, catalizada con metales de transición, de los  $\alpha$ -diazocarbonilcompuestos. La ciclación intramolecular carbenoide-carbonilo es actualmente el método más importante para generar iluros de carbonilo. Los requerimientos geométricos y electrónicos que necesita tener el carbonilo remoto para que se forme el iluro de carbonilo han sido muy estudiados por Ibata<sup>2</sup> y Padwa<sup>1</sup> en procesos tandem formación de iluros de carbonilo /cicloadición, los cuales han resultado ser un importante método de síntesis de compuestos que presentan en su estructura anillos oxigenados, ya que en estos procesos se obtienen buenos niveles de diastereoselectividad y se aumenta de forma rápida la complejidad de la molécula. Los carbonil iluros reaccionan con los dipolarófilos indicados en la Figura 3.2.<sup>3</sup>

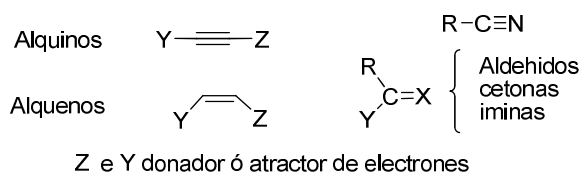


Figura 3.2

La teoría de los orbitales frontera generalmente justifica la regioselectividad y la reactividad observada en la mayoría de las cicloadiciones de los iluros de carbonilo. De

<sup>2</sup> a) H. Suga, K. Ito, H. Inoue, H. Ishida, T. Ibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1115. b) Suga, H.; Ishida, H.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3165-3166

<sup>3</sup> Suga, H.; Ishimoto, D.; Higuchi, S.; Ohtshuka, M.; Arikawa, T.; Tsuchida, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4359.

los tres tipos de cicloadiciones existentes según la clasificación de Sutmann las de los carbonil iluros pertenece a las de tipo II, puesto que en estos dipolos la diferencia de energía entre el HOMO y LUMO es más pequeña que la de los otros dipolos 1,3 usuales. En la Figura 3.3 se puede observar como con alquinos portadores de grupos electrón atrayentes el control de la cicloadición es  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarofilo}}$ , mientras con el alcohol propargílico la cicloadición está controlada por la interacción  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarofilo}}$ . Con olefinas con grupos atractores de electrones la cicloadición está controlada por la interacción  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarofilo}}$ .

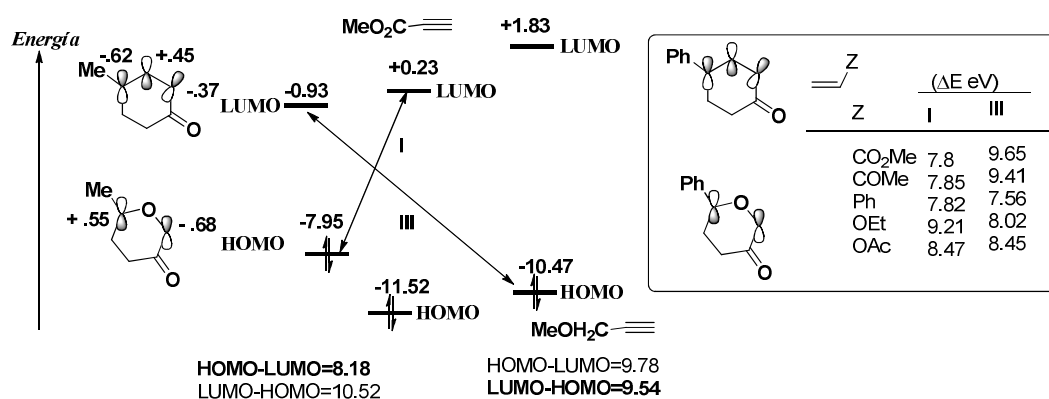
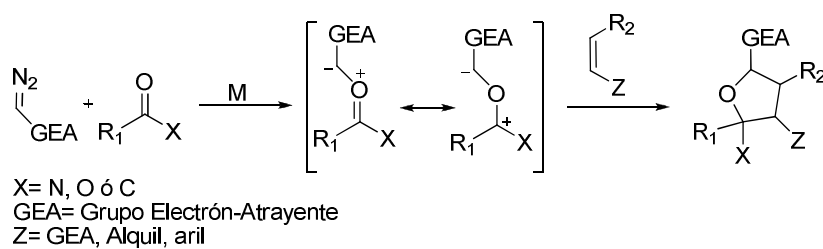


Figura 3.3

El proceso en tándem formación del iluro de carbonilo-cicloadición con olefinas ha demostrado ser una valiosa herramienta en síntesis orgánica ya que permite la formación directa de dos enlaces carbono-carbono y la preparación de tetrahidrofuranos polisustituídos con control de la regio- y estereoselectividad (Figura 3.2).



Esquema 3.2

Son muchas las aplicaciones sintéticas descritas de este tipo de procesos.<sup>4</sup> El grupo de Padwa utilizando este proceso ha descrito la síntesis total de varios productos naturales como las *endo* y *exo* Brevicomina,<sup>5</sup> la Ribasina,<sup>6</sup> y la Illudina M (Figura 3.4).<sup>7</sup> El mismo grupo ha demostrado su utilidad en síntesis de esqueletos de alcaloides bioactivos de tipo indólico como la dihidrovindorosina,<sup>8</sup> entre muchos otros.

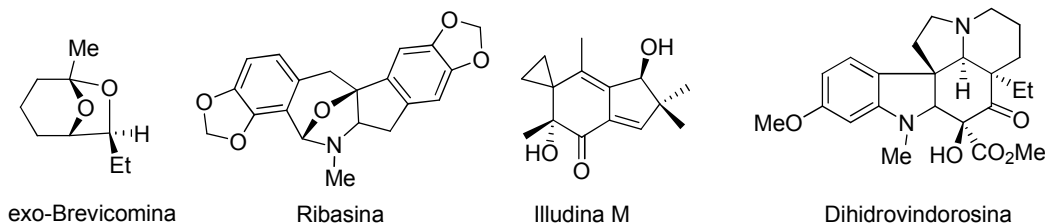


Figura 3.4

Quizás la síntesis más estudiada, utilizando iluros de carbonilo, ha sido la del ácido zaragózico (Figura 3.5), agente utilizado para reducir los niveles de colesterol. Su esqueleto de tetrahidrofurano condensado lo convierte en un objetivo perfecto para su síntesis mediante un iluro de carbonilo, Hodgson<sup>9</sup>, Hashimoto<sup>10</sup> y Koyama<sup>11</sup> han publicado aproximaciones sintéticas a dicho compuesto.

<sup>4</sup> Trabajos de revisión: a) A. Padwa, M. D. Weingarten *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223. b) M. C. McMills, D. Wright, "Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products," ed. A. Padwa, Pearson W. H., John Wiley & Sons, New York, **2003**, pp.253. c) G. Mehta, S. Muthusamy *Tetrahedron* **2002**, 58, 9477. d) A. Padwa *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1357. e) V. Singh, U. M. Krishna, Vikrant, G. K. Trivedi *Tetrahedron* **2008**, 64, 3405.

<sup>5</sup> A. Padwa, R. L. Chinn, Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1491.

<sup>6</sup> A. Padwa, L. Precado, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4079

<sup>7</sup> A. Padwa, E. A. Curtis, V. P. Sandanayaka, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1317

<sup>8</sup> a) A. Padwa, A. T. Price, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6258. b) A. Padwa, A. T. Price *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 556

<sup>9</sup> D. M. Hodgson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 3432

<sup>10</sup> Hashimoto, *Angew. Chem.* **2003**, 42, 5351

<sup>11</sup> H. Koyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 9185

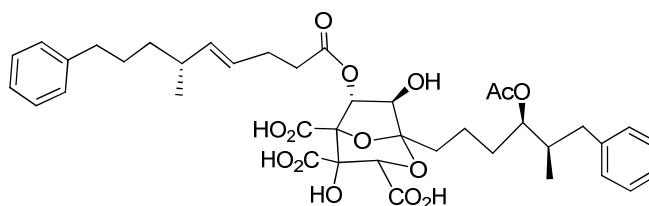


Figura 3.5

La síntesis estereoselectiva de heterociclos oxigenados altamente funcionalizados ha recibido considerable atención en los últimos años, especialmente los de tipo tetrahidrofurano<sup>12</sup> y tetrahidropirano, debido a que este tipo de éteres cíclicos son unidades estructurales en numerosos productos naturales que presentan actividad biológica, como los antibióticos de tipo ionóforo<sup>13</sup>, las brevetoxinas<sup>14</sup> y otros productos naturales de origen marino<sup>15</sup>. Por ello, las cicloadiciones [3+2] de los iluros de carbonilo han tenido importancia en los últimos años.

<sup>12</sup> Algunos ejemplos de síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos, a) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619; b) P.A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950; c) W. Friedrichson, en: C.W. Bird (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 2, Pergamon Press, Oxford, **1996**, p. 351; d) M.C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 2303.

<sup>13</sup>(a) J. W. Westley, *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*; Marcel Dekker: New York, **1982**; Vols I and II. (b) Y. Kishi, G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259.

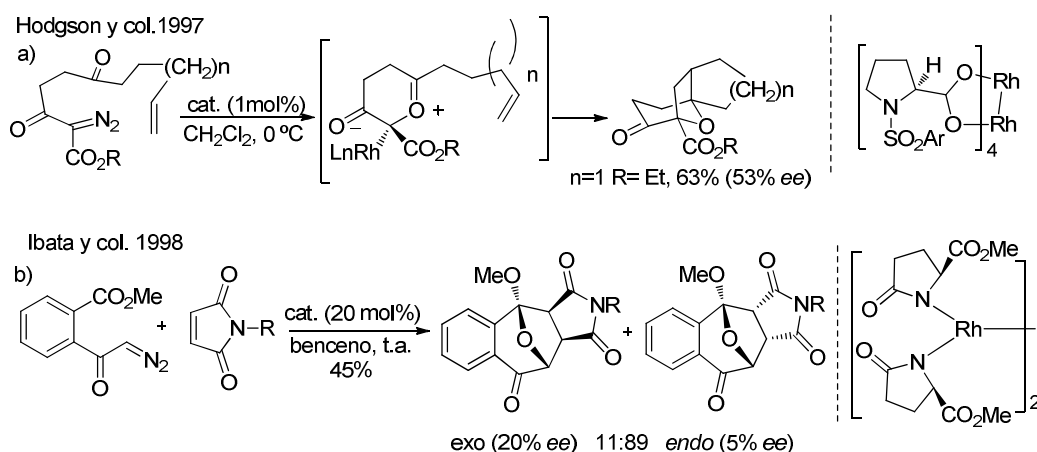
<sup>14</sup>(a) Y. Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. V. Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773. (b) Y. Shimizu, H. N. Chou, H. Bando, G. V. Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514

<sup>15</sup> R. E. Moore, *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed. Academic Press: New York, **1978**; Vol. I.



### 1.1. Antecedentes y estado actual

La mayor contribución al desarrollo de las cicloadiciones de iluros de carbonilo generados a partir de diazo compuestos en versión racémica, fue debido a los grupos de investigación de los profesores Padwa<sup>16,4a,d,3-6</sup> e Ibata<sup>2</sup>. La primera reacción asimétrica de cicloadición [3+2] de un iluro de carbonilo fue descrita por Hodgson y colaboradores en 1997, utilizando como catalizador un complejo de rodio (II) con N-arilsulfonilprolina como ligando quiral.<sup>17</sup> En este primer trabajo se estudió la reacción intramolecular y se consiguieron excesos enantioméricos moderados (53%) (Esquema 3.3-a). Poco después el grupo de los profesores Ibata y Suga describieron la primera reacción de cicloadición intermolecular de un iluro de carbonilo con maleimidas, empleando un catalizador de Rh con ligandos 2-pirrolidona-5-carboxilato de metilo (Rh<sub>2</sub>-MEPY) obteniendo los correspondientes aductos con buena *endo*-selectividad pero unos excesos enantioméricos muy bajos (Esquema 3.3 b).<sup>18</sup>



**Esquema 3.3**

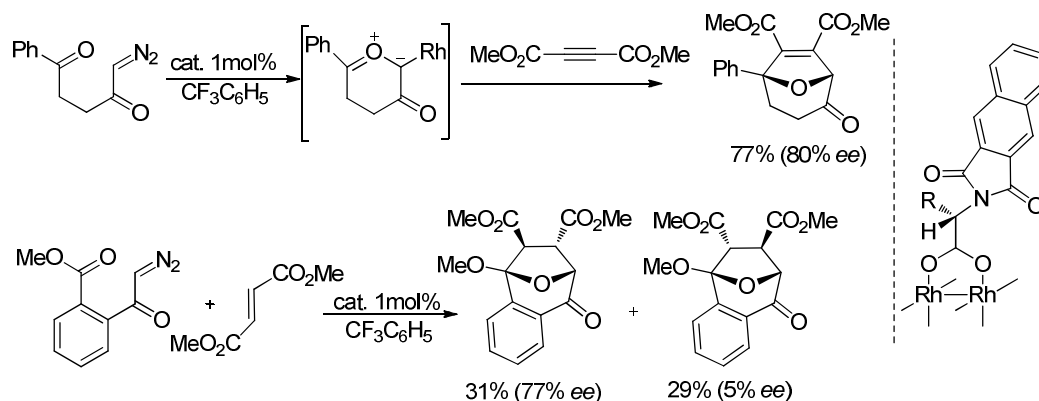
Un año después Hashimoto y colaboradores describieron el proceso tándem ciclación/cicloadición de un iluro de carbonilo al acetilendicarboxilato de dimetilo

<sup>16</sup> A. Padwa, J. Boonsombt, P. Rashatasakhon, J. Willis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3725.

<sup>17</sup> D. M. Hodgson, P. A. Stupple, C. Johnstone, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6471.

<sup>18</sup> H. Suga, H. Ishida, T. Ibata, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3165.

empleando como catalizadores complejos de rodio con ligandos procedentes de aminoácidos (Esquema 3.4).<sup>19</sup>



Esquema 3.4

En este caso se logran obtener dihidrofuranos con muy buena enantioselectividad pero el empleo del acetilen dicarboxilato como dipolarófilo no permitió el estudio de regio- ni de endo/exo selectividad de la reacción. Los mismos autores ampliaron el alcance de esta metodología utilizando otros precursores de iluros de carbonilo obteniendo peores resultados de enantioselectividad, (77%).<sup>20</sup>

A parte de estos primeros ejemplos el grupo de Hodgson es quizás el que más ha contribuido al estudio de estas reacciones tándem asimétricas de formación de iluro de carbonilo/cicloadición.<sup>21</sup> Hodgson y colaboradores estudiaron el proceso tándem intermolecular utilizando como dipolarófilos alquenos no deficientes en electrones,<sup>22</sup> obteniendo muy buenos resultados de enantioselectividad con un dipolarófilo muy

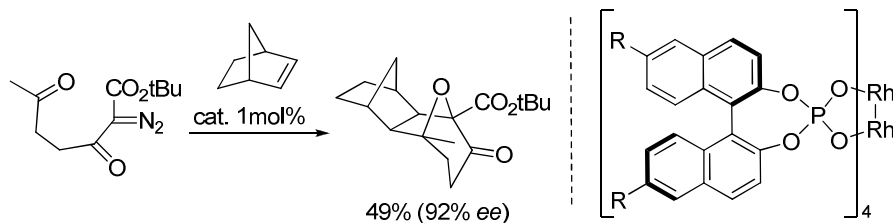
<sup>19</sup> S. Kitagaki, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Umeda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1417.

<sup>20</sup> S. Kitagaki, M. Yasugahira, M. Anada, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5931

<sup>21</sup> (a) D. M. Hodgson, P. A. Stupple, F. Y. T. M. Pierard, A. H. Labande, C. Johnstone. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4465. (b) D. M. Hodgson, R. Glen, A. J. Redgrave, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3927. (c) D. M. Hodgson, R. Glen, G. H. Grant, A. J. Redgrave, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 581. (d) D. M. Hodgson, A. H. Labande, F. Pierard, A. H. Labande, M. A. Expósito, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6153. (e) D. M. Hodgson, A. H. Labande, R. Glen, A. J. Redgrave, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 921. (f) D. M. Hodgson, F. Le Strat, T. D. Avery, A. C. Donohue, T. Brückl, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8796. g) D. M. Hodgson, T. D. Avery, A. C. Donohue *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1809. h) D. M. Hodgson, R. Glen, A. J. Redgrave *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 754.

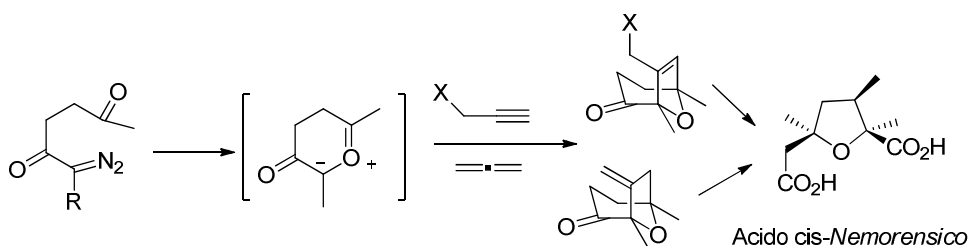
<sup>22</sup> D. M. Hodgson, T. Brückl, R. Glen, A. H. Labande, D. A. Selden, A. G. Dossetter, A. J. Redgrave. *PNAS*, **2004**, *101*, 5450.

voluminoso como es el norborneno (Esquema 3.5). También Suga ha estudiado estos procesos con olefinas ricas<sup>3</sup> y pobres<sup>23</sup> en electrones y catalizadas por ácidos de Lewis quirales.



Esquema 3.5

Además Hodgson desarrollaron sus propios complejos quirales de Rh-fosfonato<sup>21</sup> y aplicaron la metodología a síntesis de compuestos de interés como ácidos *Nemorensicos*<sup>21f,g</sup> (Esquema 3.6) entre otros.



Esquema 3.6

Otras cicloadiciones intermoleculares asimétricas de iluros de carbonilo han sido descritas por los grupos de Suga<sup>24</sup> y Doyle<sup>25</sup>.

Padwa<sup>4d,26</sup> y Hodgson,<sup>22c</sup> en alguna de sus publicaciones han señalado que en estas cicloadiciones la inducción asimétrica, salvo en algunos casos, es baja y muy sensible a la sustitución del dipolo y del dipolarófilo. Por lo tanto, investigar métodos

<sup>23</sup> a) H. Suga, K. Inoue, S. Ionue, A. Kakehi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14837. b) K. Inoue, H. Suga, S. Ionue, H. Sato, A. Kakehi *Synthesis* **2003**, 1413.

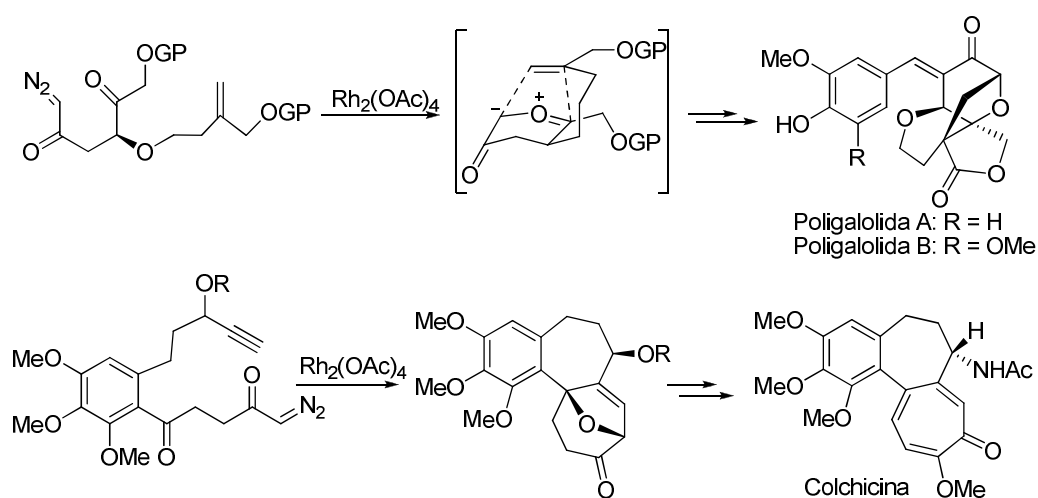
<sup>24</sup> H. Suga, K. Inoue, I. Ionue, A. Kakehi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 47.

<sup>25</sup> M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.

<sup>26</sup> A. Padwa, *J. Organometallic Chem.* **2005**, 690, 5533.

eficientes para acceder a los aductos en forma ópticamente pura no estaba resuelto y el uso de auxiliares quirales podría ser una buena solución, ya que aunque control de la estereoselectividad no fuera total, la separación de los diastereoisómeros daría compuestos ópticamente puros. Sorprendentemente, la cicloadición [3+2] de iluros de carbonilo a dipolarófilos portadores de un auxiliar quiral no se había descrito.

Desde el comienzo de este trabajo, han aparecido algunos ejemplos de reacción tándem ciclación-cicloadición de iluro de carbonilo asimétricas<sup>27</sup> encaminadas a la síntesis de productos de interés, como son la síntesis total de los ácidos Zaragozicos A y C<sup>28a</sup> de las Poligalolidas A y B por Hashimoto<sup>28b</sup> y colaboradores, y la síntesis total de Colchicina por el grupo de Schmalz<sup>29</sup> (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

<sup>27</sup> a) H. Nambu, M. Hikime, J. Krishnamurthi, M. Kamiya, N. Shimada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3675. b) N. Shimada, T. Hanari, Y. Kurosaki, K. Takeda, M. Anada, H. Nambu, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6039.

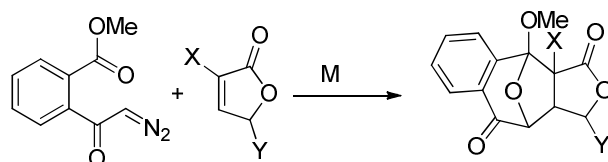
<sup>28</sup> a) Y. Hirata, S. Nakamura, N. Watanabe, O. Kataoka, T. Kurosaki, M. Anada, S. Kitagaki, M. Shiro, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8899. b) Y. Sugano, F. Kikuchi, S. Hashimoto, S. Nakamura, Y. Sugano, F. Kikuchi, S. Hashimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6532.

<sup>29</sup> T. Graening, V. Bette, J. Neudörfl, J. Lex, H. G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4317.

## 1.2. Objetivos

Teniendo en cuenta la dificultad de obtener los aductos de los iluros de carbonilo enantioméricamente puros mediante catálisis asimétrica y los excelentes resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en las cicloadiciones 1,3-dipolares de diazoalcanos, nitronas e iluros de azometino a las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas, así como la falta de antecedentes sobre cicloadiciones [3+2] de iluros de carbonilo a furan-2(5*H*)-onas y a vinil sulfóxido nos fijamos los siguientes objetivos:

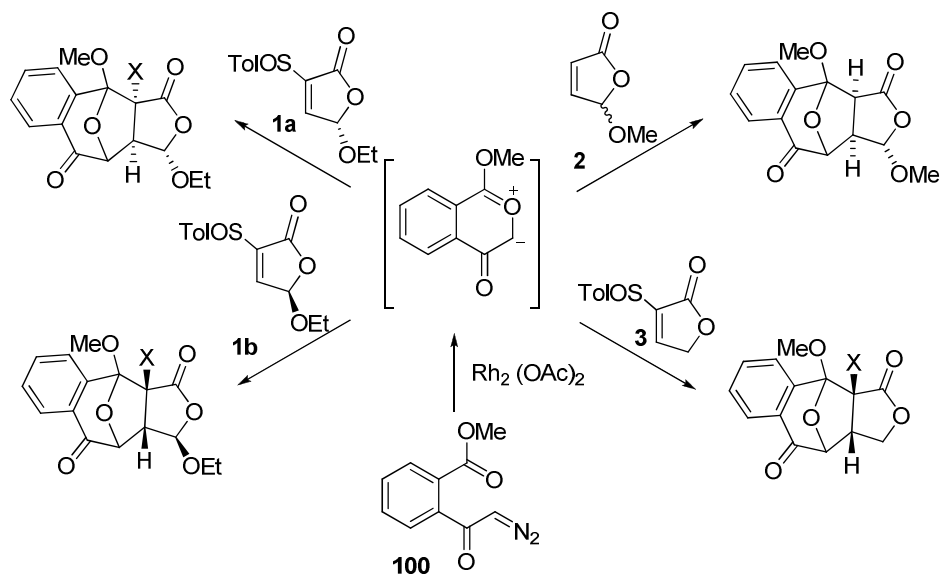
I- Comprobar si las reacciones tándem formación de iluro de carbonilo/cicloadición con furanonas es un buen método para obtener de forma regio- y estereoselectiva los heterociclos oxigenados condensados indicados en el Esquema 3.8).



Esquema 3.8

II- Determinar el efecto del grupo sulfinilo tanto sobre la reactividad, como la regio y estereoselectividad de las cicloadiciones de iluros de carbonilo a vinil sulfóxidos, tanto de estructura cíclica como acíclica.

Para lograr los objetivos I y II estudiaremos las reacciones de las furanonas **1-3** como vinil sulfóxidos cíclicos (Esquema 3.9) y con (*E*)-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo (**6**) con el iluro 1-metoxi benzopirilio-4-olato, que generaremos a partir diazocetona 6 con acetato de rodio. Los aductos que es de esperar que se formen con las furanonas, teniendo en cuenta los antecedentes, presentaran la regio- y la fusión del anillo de furanona con el de siete miembros indicada en el Esquema 3.9. Cada uno de los aductos indicados podrá ser el resultado de la aproximación *endo* o *exo* de las especies que intervienen en la cicloadición.



Esquema 3.9

También se estudiara como modelo de dipolarófilo de cadena abierta el 4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo (**6**), a pesar de que frente a otros dipolos este dipolarófilo presenta una reactividad menor que el cíclico y los aductos a que da lugar, en general no pueden aislarse, debido a que espontáneamente eliminan ácido sulfénico.

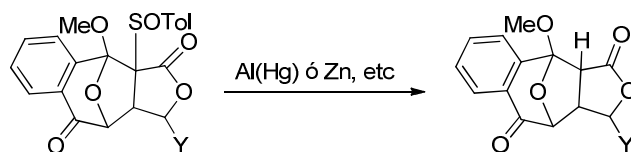
Estas reacciones nos aportarán nuevos datos sobre la influencia del grupo sulfinilo en las cicloadiciones 1,3-dipolares asimétrica, que ampliarán el estudio de este tipo de reacciones iniciado en nuestro grupo de trabajo en 1996. Los resultados que se obtengan tienen interés ya que, como hemos indicado anteriormente, no existe ningún antecedente bibliográfico sobre adiciones [3+2] de iluros de carbonilo a furanonas ni a vinil sulfóxidos.<sup>30</sup>

La comparación de los resultados obtenidos con las furanonas **1** y **2** pondrá de manifiesto la influencia que ejerce el grupo sulfinilo en estas cicloadiciones. Por otra parte, los resultados de la reacción con la furanona **3**, en la que el único centro

<sup>30</sup> F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 884. En este trabajo se describe una cicloadición [5+2] intramolecular de  $\beta$ -una sililoxi- $\gamma$ -pirona a un vinil sulfóxido.

estereogénico es el azufre sulfinílico, nos permitirán determinar si dicho grupo es capaz de controlar la estereoselectividad  $\pi$ -facial en ausencia de otro centro estereogénico. Además, la comparación de los resultados de las furanonas **1** y **3** nos permitirá poner de manifiesto si el grupo alcoxilo en C-5 modifica la reactividad de la furanona.

III- Determinar si el grupo p-tolilsulfinilo en las furanonas **1** y **3** es un buen auxiliar quiral en estas cicloadiciones y permite obtener, utilizando esta metodología, los sistemas policíclicos indicados en el Esquema 3.10 enantioméricamente puros.



Esquema 3.10

Para lograr este objetivo intentaremos la reducción de los sulfinil aductos obtenidos con amalgama de aluminio o con zinc (Esquema 3.10).

## 2. Síntesis de materiales de partida

### 2.1. Síntesis de dipolarófilos

Los dipolarófilos que vamos a utilizar en este capítulo están descritos en la bibliografía<sup>31</sup> (se indican en la Figura 3.6). La preparación de estos dipolarófilos está detallada en el Capítulo II de esta Memoria (Cicloadición [3+2] de alenos activados).

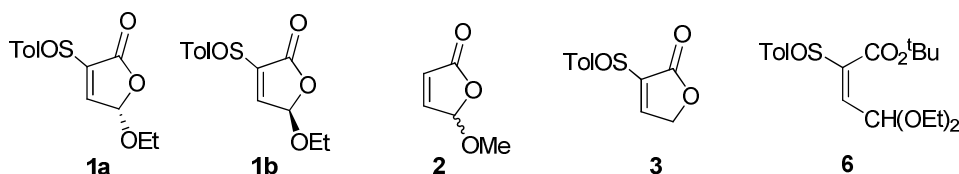


Figura 3.6

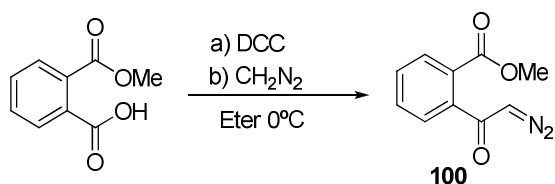
### 2.2. Síntesis del precursor del iluro de carbonilo

El iluro de carbonilo elegido, por su estabilidad y por la facilidad de síntesis, fue el 1-metoxibenzopirilio-4-olato, el cual se genera por descomposición de la diazocetona **100** con sales de rodio. El método empleado para la preparación del precursor del dipolo esta descrito en la literatura por Hodgson,<sup>32</sup> consiste en la activación del carboxilo del ácido 2-metoxicarbonilbenzoico con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y posterior reacción con diazometano (Esquema 3.11). La diazocetona **100** es un compuestos estable que puede purificarse por cromatografía en columna y se conserva en nevera durante unos meses.

<sup>31</sup> Para la síntesis de **1a**, **1b** y **6** (J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 177); de **2** (G. O. Schenck, *Liebigs Ann.* **1953**, 584, 156) y de **3** (G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2919).

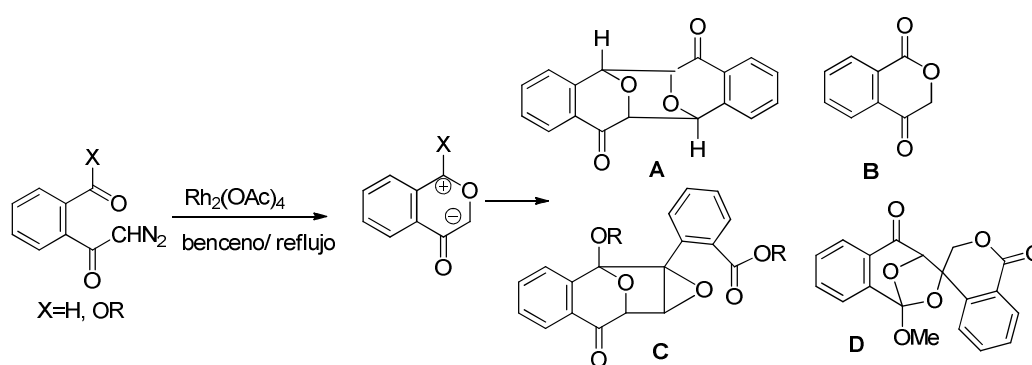
<sup>32</sup> D. Hodgson, G. Holt, D. K. Wall, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 971





Esquema 3.11

El iluro de carbonilo se genera *in situ* por adición lenta de la diazocetona sobre una mezcla del dipolarófilo y acetato de rodio. La razón por la cual la adición de diazocetona se realiza lentamente y en un disolvente anhidro es para evitar la formación de productos secundarios como los **A-D** indicados en el Esquema 3.12.

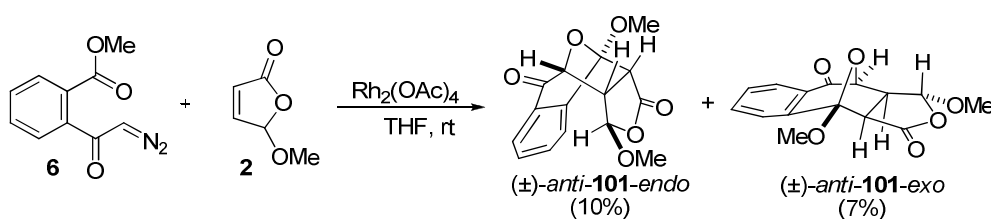


Esquema 3.12

El compuesto **A** es el producto de dimerización del dipolo, que se favorece con exceso de dipolo en el medio de reacción y cuando la proporción diazocetona/dipolarófilo es elevada. El producto **B** es el de hidrólisis del iluro de carbonilo, mientras que el **C** y el **D** se forman por reacción del iluro de carbonilo con la diazocetona y con el producto de hidrólisis del iluro, respectivamente.

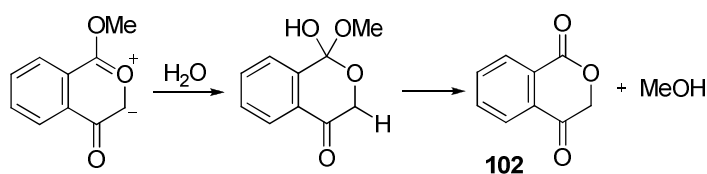
### 3. Cicloadiciones de 1-Metoxi-2-benzopirilio-4-olato

Comenzamos nuestro estudio con la reacción de la diazoacetofenona **100** con la furanona racémica **2** (3 equiv) en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (2.5% molar) en THF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción dio lugar, además de una gran cantidad de subproductos, a una mezcla 3:2 de los aductos *anti*-**101-endo** y *anti*-**101-exo** (Esquema 3.13), los cuales pudieron ser aislados diastereoméricamente puros por cromatografía en columna con rendimientos del 10 y 7%, respectivamente. A pesar del bajo rendimiento de **101**, teniendo en cuenta que son posibles ocho estereoisómeros de cada regioisómero, es de resaltar el resultado obtenido ya que únicamente se llega a dos aductos (endo y exo), los cuales resultan del ataque del dipolo por la cara opuesta a la que soporta el OMe, lo que implica que la reacción transcurre con total regioselectividad y completa selectividad  $\pi$ -facial.



Esquema 3.13

El bajo rendimiento con que se aíslan los cicloaductos de la furanona **2**, dipolarófilo de reactividad moderada, probablemente es debido a las diferentes rutas de descomposición del iluro de carbonilo (dimerización, hidrólisis,<sup>33</sup> etc ), de los cuales se aisló la isocroman-2,4-diona (**102**) (Esquema 3.14).

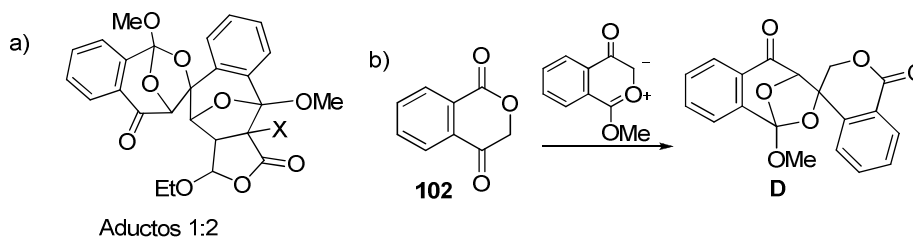


Esquema 3.14

<sup>33</sup> E. B. Knott, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 402.

Para encontrar las condiciones óptimas que dieran el máximo rendimiento y la mayor *endo*-selectividad posible, utilizamos otros catalizadores metálicos y otros disolventes y las reacciones se llevaron a cabo a distintas temperaturas. El empleo como disolvente de diclorometano, acetonitrilo, o en un líquido iónico (tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazolio)<sup>34</sup> no mejoró el rendimiento de la reacción obtenido en THF como disolvente y dan lugar a mezclas complejas en las que el producto mayoritario era la 1*H*-2-benzopirano-1,4(3*H*)-diona (**102**). Cuando se utilizó como catalizador para generar el iluro sales y complejos de cobre I y II (CuOTf Cu(OTf)<sub>2</sub> y Cu(acac)<sub>2</sub>) no se obtuvieron los resultados esperados. El único catalizador, a parte del Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, con el que observamos formación de cicloaductos fue con CuCl (10%). Desafortunadamente ni los rendimientos ni la selectividad *endo*/*exo* pudo mejorarse con este catalizador en contraste con los resultados descritos por Ibata.<sup>18</sup>

La buena diastereoselectividad de la reacción de la furanona **2** con el iluro y la previsible mayor reactividad de las furanonas **1** que la de la furanona **2**, nos llevó a estudiar las cicloadiciones del 1-metoxi benzopirilio-4-olato a las sulfinilfuranonas enantiopuras **1a** y **1b**. La reacción de la sulfinil furanona **1a** fue llevada a cabo en diferentes condiciones experimentales variando la temperaturas, disolvente y la proporción dipolo/dipolarófilo. Los mejores resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.1. Cuando se utilizan cantidades equimolares de la cetona precursora del dipolo y del dipolarófilo (entrada 1, Tabla 3.1) se obtienen mezclas de reacción muy complejas de las que no se pudo aislar los aductos **103a**, debido a que parte del iluro de carbonilo se adiciona la grupo C=O de los aductos **103a** y de la cetona **102** dando los aductos 1:2 y el compuesto **D** (Esquema 3.15).

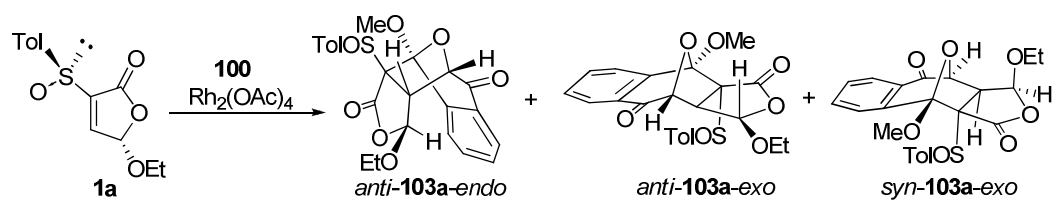


Esquema 3.15

<sup>34</sup> S. Muthusamy, B. Gnanaprakasam, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1309.

Esto se comprobó cuando se llevó a cabo la reacción del cicloaducto *anti*-**103a**-*exo* aislado con una cantidad equimolar de diazocetona **100** en presencia del acetato de rodio. Se aisló un compuesto, cuya masa molecular y espectros de carbono y protón corresponden a una molécula con una unidad de furanona y dos de 1-metoxi-2-benzopirirano (aducto 1:2).

Tabla 3.1. Reacción del 1-metoxi benzopirilio-4-olato con **1a**



Entrada	<b>100/1a</b>	Disolvente	T <sup>a</sup>	<i>anti</i> -endo/ <i>anti</i> -exo/ <i>syn</i> -exo
1	1:1	THF	t.a.	Mezcla compleja
2	1:3	THF	t.a.	41 <sup>a</sup> (23) <sup>b</sup> :27 (20):32 (21)
3	1:3	THF	0 °C	61:20:19
4	1:3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	54 <sup>c</sup> :28:18
5	1:3	MeCN	t.a.	58 <sup>c</sup> :18:24
6	1:3	MeCN	0 °C	62 <sup>a,d</sup> :17:21

<sup>a</sup> Determinado por HPLC. <sup>b</sup> (Rendimiento, %). <sup>c</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN. <sup>d</sup> La conversión de **100** no se completó y la proporción de aductos **103** en el crudo de reacción fue muy baja.

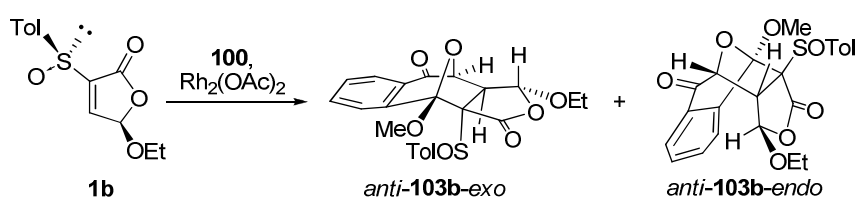
Cuando se aumenta la proporción dipolarófilo/dipolo hasta 3, en los crudos de reacción solo se observa por <sup>1</sup>H RMN trazas de cicloaductos 1:2 y la separación cromatográfica de los cicloaductos **103a** es posible y el rendimiento combinado de los aductos puros fue del 65%. Utilizar un exceso de sulfinilfuranona **1a** no supone un problema de separación ya que la mayor parte de ésta se recupera por cristalización directa del crudo de reacción.

Como puede observarse en la Tabla 3.1 la proporción de los cicloaductos depende tanto de la temperatura a la que se llevaba a cabo la reacción como del disolvente empleado. Cuando se utiliza diclorometano como disolvente se obtienen crudos de reacción menos limpios. El uso de un disolvente más polar como el acetonitrilo aumenta el grado de selectividad a favor del cicloaducto *anti*-**103a**-*endo*

(comparar 2, 4 y 5 de la tabla 1), sin embargo, la transformación de la diazocetona **100** al iluro de carbonilo es menor en acetonitrilo, por lo que en este disolvente no es posible llevar a cabo la reacción a temperaturas inferiores a la ambiente.

La reacción de la diazocetona **100** con la sulfinil furanona **1b** en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  en THF, a temperatura ambiente, dio lugar únicamente a los cicloaductos *anti-103b-endo* y *anti-103b-exo*, en proporción 76:24 respectivamente. Los cicloaductos se pudieron aislar diastereoméricamente puros por cromatografía en columna, con rendimientos del 51% (*endo*) y 23% (*exo*). De nuevo se estudiaron diferentes condiciones de reacción las cuales se recogen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2 Reacción de 1-metoxi benzopirilio-4-olato con **1b**.



Entrada	disolvente	T <sup>a</sup>	<i>anti-103b-endo</i> / <i>anti-103b-exo</i>
1	THF	t.a.	76 <sup>a</sup> (51) <sup>b</sup> :24 (23) <sup>b</sup>
2	THF	0 °C	81 <sup>a</sup> :19
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	68 <sup>c</sup> :32
4	MeCN	t.a.	69 <sup>a</sup> :31

<sup>a</sup> Determinado por HPLC. <sup>b</sup> Rendimiento del cicloaducto aislado. <sup>c</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN.

La mayor estereoselectividad de la cicloadición con la sulfinilfuranona **1b** se alcanza a 0 °C en THF, obteniendo un 81% de un isómero frente a los ocho posibles. Las variaciones de la estereoselectividad de la cicloadición a **1b** con la polaridad del disolvente no son tan acusadas como con su epímero **1a**, y en ambos casos el cicloaducto mayoritario siempre es el *anti-endo*.

La comparación de los resultados obtenidos con la metoxifuranona racémica **2** y las sulfinilfuranonas **1a** y **1b** nos muestra que grupo p-tolilsulfinilo en el C-3 aumenta la reactividad de las 5-alcóxifuran-2(5*H*)-onas y no modifica la regioselectividad frente al iluro de carbonilo estudiado. La mayor reactividad de las sulfinilfuranonas **1a,b** que de la metoxifuranona **2** puede explicarse por la teoría de los orbitales frontera, puesto que las

reacciones de los iluros de carbonilo con alquenos deficientes de electrones están controladas por la interacción  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  y el grupo sulfinilo es un grupo que estabiliza el LUMO del alqueno, lo que favorece dicha interacción en las sulfinilfuranonas **1** respecto a la furanona **2**.

El grupo *p*-tolilsulfinilo en posición 3 del anillo de furanona no modifica la regioselectividad observada con la furanona **2**, a pesar de que la presencia del sustituyente en el C-3 de la furanona podría dificultar, por impedimento estérico, la formación del regioisomero que presenta el carbono mas sustituido del dipolo (acetálico) unido al carbono de la furanona que soporta el grupo sulfinilo. La regioselectividad observada con las 5-alcoxifuranonas, al igual que la reactividad puede justificarse por la teoría de orbitales frontera.<sup>35,1d</sup>

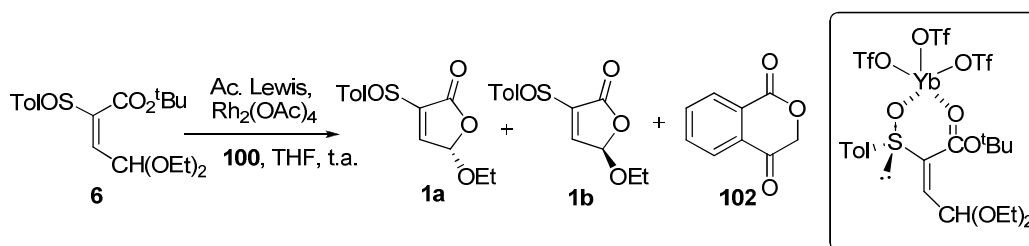
### 3.1. Otros ensayos realizados con el 1-metoxi-2-benzopirilio-4-olato.

Cuando se intenta la reacción del 1-metoxi-2-benzopirilio-4-olato con el sulfinil-ester **3**, en las mismas condiciones que con las sulfinilfuranonas **1**, no se observa en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción la existencia de los aductos esperados, las señales del espectro corresponden al dipolarófilo de partida y al producto de hidrólisis del dipolo. Aumentando la cantidad del dipolo hasta una proporción 1:1 de diazocetona **100** y de **1**, tampoco se observan los aductos. Pensando que este resultado se debe a la baja reactividad del dipolarófilo de cadena abierta **3** y teniendo en cuenta que la reactividad de las iminas con iluros de carbonilo aumenta en presencia de un ácido de Lewis<sup>36</sup>, decidimos llevar a cabo la reacción de **3** en presencia del tris-triflato de yterbio ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ), ya que al quelarse el yterbio con los oxígenos sulfinílico y carbonílico aumenta la deficiencia electrónica del alqueno y posiblemente la reactividad frente al dipolo. Además la quelación fija la conformación alrededor del enlace  $=\text{C}-\text{S}$  y puede dar lugar unicamente a los aductos resultantes del ataque del iluro de carbonilo por la cara anterior del quelato. Cuando se intentó la reacción del iluro de carbonilo con el (*E*)-( $S_S$ )-4,4-dietoxi-2-*p*-tolilsulfinilbut-2-enoato de *t*-butilo (**6**), en THF a temperatura ambiente,

<sup>35</sup> Padwa, A.; Sandanayaka, V. P.; Curtis, E. A. *J. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2667.

<sup>36</sup> H. Suga, Y. Ebiura, K. Fukushima, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10782.

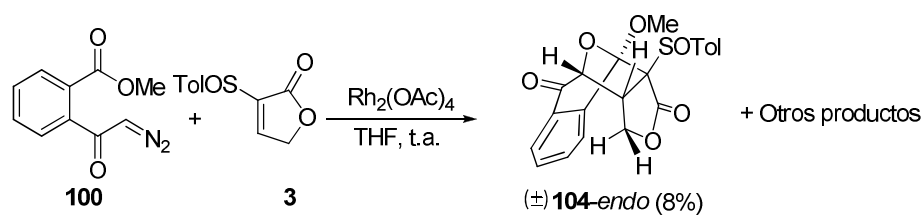
en presencia de cantidades equimolares de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , se obtuvieron como únicos productos de reacción la 1*H*-isocromeno-1,4(3*H*)-diona (**102**) y los dos epímeros en C-5 de la sulfinilfuranona **1**, estos últimos en proporción 1:1 (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

La ciclación del éster-acetal **6** a las furanonas **1** (Esquema 3.16) no es de extrañar, ya que como se ha indicado en el apartado de síntesis de dipolarófilos en el capítulo II de esta Memoria, el éster-acetal **6** se transforma en la mezcla de los epímeros **1a,b** con ácido trifluoroacético. El resultado obtenido con **6** en presencia del ácido de Lewis indica que este dipolarófilo no es muy reactivo frente al dipolo utilizado, y que en el medio ácido la hidrólisis del iluro debe ocurrir antes que la ciclación del éster-acetal **6**, ya que si la ciclación fuera más rápida que la hidrólisis del iluro en el bruto de reacción se observarían los aductos de las furanonas con el dipolo.

Cuando se lleva a cabo la reacción de la 3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-ona racémica **3** con la diazocetona **100**, en las condiciones utilizadas con las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuranonas **1a,b** (proporción **3/100** de 3:1, acetato de rodio, en THF a temperatura ambiente), sorprendentemente, en los crudos de reacción solo se observa la furanona de partida y los productos de descomposición de la diazocetona. El uso de cantidades equimolares de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis no mejora el resultado y los crudos de reacción son todavía más complejos. Solo utilizando dos equivalentes de la diazocetona precursora del dipolo en THF se pudo aislar, por cromatografía en columna, el cicloaducto **104** con un rendimiento del 8% (Esquema 3.17).



Esquema 3.17

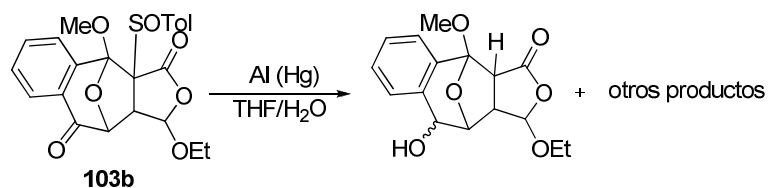
No es fácil justificar los malos resultados obtenidos con la sulfinilfuranona **3**, ya que debería obtenerse un resultado análogo al obtenido con las furanonas **1a** y **1b**. Una posible razón es la inestabilidad de **3** en el medio de reacción.

Al cicloaducto **104** se le asigna la misma regioquímica que a los aductos **103a,b**, y la estereoquímica *endo*, por el valor de 9,1 Hz de la *J* entre el protón de tipo éter y el del CH común a los dos anillos de tetrahydrofurano.



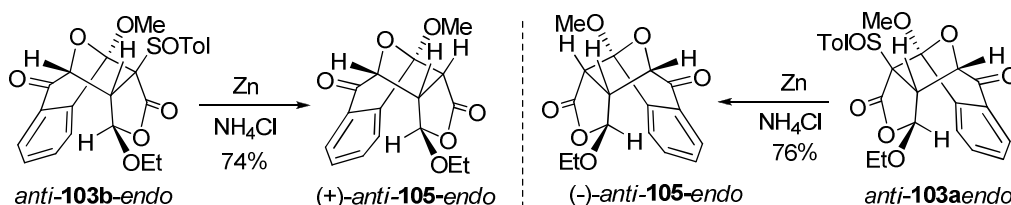
### 3.2. Desulfinilación de cicloaductos.

Como auxiliar quiral, el grupo sulfinilo debe ser retirado o transformado al finalizar su función. El primer reactivo con el que intentamos llevar a cabo la ruptura del enlace C-S fue la amalgama de aluminio, que había dado buenos resultados en nuestro grupo de investigación con otros cicloaductos de las sulfinilfuranonas. Sin embargo, cuando se intentó la desulfinilación de los aductos **103** se obtuvieron mezclas complejas debido a la fácil reducción del carbonilo cetónico (Esquema 3.18).



Esquema 3.18

La desulfinilación se llevó a cabo con éxito siguiendo el procedimiento descrito por Holton<sup>37</sup> para  $\alpha$ -sulfinilcetonas sin que tengan lugar la reducción del carbonilo. El método utiliza zinc activado en una mezcla de THF y disolución acuosa saturada de cloruro amónico a temperatura ambiente. En estas condiciones los aductos *anti*-**103a-endo** y *anti*-**103b-endo** conducen a los productos desulfinilados **105** con propiedades físicas y espectroscópicas idénticas excepto el signo de la rotación específica, de ello se deduce que son enantiómeros (Esquema 3.19).

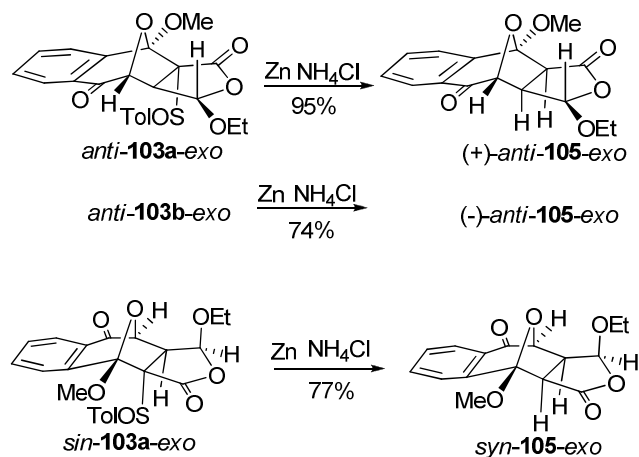


Esquema 3.19

Los aductos *anti*-**103a-exo** y *anti*-**103b-exo** también fueron desulfinilados empleando el reactivo y las condiciones indicadas en el esquema anterior, sin que

<sup>37</sup> Holton, R. A.; Crouse, D. J. Williams, A. D.; Kennedy R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317.

tengan lugar otros procesos competitivos, tales como reducción, hidrólisis de los acetales o racemización, dando los dos enantiómeros del compuesto *anti*-**105**-*exo* (Esquema 3.20). También fue desulfínilado con éxito el aducto *syn*-**103a**-*exo* al compuesto *syn*-**105**-*exo*



Esquema 3.20

Los resultados obtenidos en la desulfínación de los aductos primarios **103** con el método de Holton, buenos rendimientos en el producto desulfínado (74-95%), completa quimioselectividad del reductor y el que no se produzca la hidrólisis de los dos tipos de acetales cíclicos presentes en los compuestos **103**, ni racemización en ninguno de los centros quirales, confirma el interés de este método en síntesis asimétrica cuando se utiliza el grupo arilsulfínilo como inductor quiral.

### 3.3. Determinación de las estructuras

La regio y estereoquímica de los cicloaductos fue establecida en base a los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear, una vez asignados de forma inequívoca los protones del CH acetálico (C-1) y del CH cabeza de puente (C-10) por experimento bidimensional carbono-protón (HMOC). Esto es posible gracias a que los carbonos de tipo acetal aparecen a un desplazamiento de 101-107 ppm mientras que los de tipo éter resuenan entre 79-85 ppm. La disposición *trans* (aductos *anti*) ó *cis* (aductos *sin*) de los protones H-1 y H-10a se determina por la constante de acoplamiento  $J_{1,10a}$ . Cuando esta es menor de 3 Hz indica que se encuentran en posición *trans*. En cambio cuando el valor de  $J_{1,10a}$  es del orden de los 7 Hz los protones se encuentran en *cis* y por tanto el cicloaducto solo puede ser *sin* (Tabla 3.3).

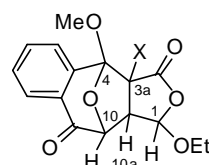


Tabla 3.3 Datos de RMN de los compuestos de estructura

Compuesto	<sup>1</sup> H NMR						<sup>13</sup> C NMR				
	1	10	10a	3a	$J_{1,10a}$	$J_{10,10a}$	1	3a	C-4	10	10a
<i>sin</i> - <b>103a</b> - <i>exo</i>	4.8	5.41	3.49		6.9	0.8	101.1	83.6	109.1	79.2	43.3
<i>anti</i> - <b>103a</b> - <i>exo</i>	5.24	4.83	2.54		1.6	0.8	104.7	77.2	110.5	83.8	51.8
<i>anti</i> - <b>103a</b> - <i>endo</i>	4.82	4.54	3.83		2.3	9.6	101.8	84.8	108.5	80.2	48.5
<i>anti</i> - <b>103b</b> - <i>exo</i>	5.41	4.90	3.33		1.7	0.8	106.5	82.8	109.3	84.5	47.0
<i>anti</i> - <b>103b</b> - <i>endo</i>	4.76	5.07	3.86		1.8	9.5	101.7	84.3	108.1	80.8	46.4
<i>anti</i> - <b>105</b> - <i>exo</i>	5.53	4.90	2.94	3.37	1.7	1.1	106.8	53.5	108.1	84.5	49.2
<i>anti</i> - <b>105</b> - <i>endo</i>	5.04	5.01	3.68	3.82	1.3	8.9	101.6	52.9*	108.1	81.4	48.6*
<i>sin</i> - <b>105</b> - <i>exo</i>	5.64	5.38	3.13	3.31	6.9	1.0	101.2	54.1*	108.1	80.3	45.4*

\* Esta asignación puede intercambiarse

La regioquímica y la disposición *cis* de los protones H-10 y H-10a de los compuestos *anti*-**103a,b**-*endo* y *anti*-**105**-*endo* se determina por el alto valor de la constante de acoplamiento  $J_{10,10a}$  (9-10 Hz), análogo al descrito por Ibata para la *J* referible de los aductos *endo* de maleimidaz<sup>2a</sup> con el mismo iluro de carbonilo que utilizamos nosotros. La regioquímica asignada a los aductos primarios *anti*-**103a,b**-*endo* y *sin*-**103a**-*exo* se confirma por el hecho que los productos desulfenilados presentan el H-

3a como doblete. La asignación de los aductos *exo*, los cuales presentan una disposición *trans* de los protones H-10 y H-10a, se realizó por el pequeño valor de la constante de acoplamiento  $J_{10,10a}$  (ver tabla 2.3.). Los experimentos COSY y NOESY con los cicloaductos *anti*-**103a,b-exo** determinan inequívocamente su regioquímica, ya que en ambos compuestos se observa un efecto NOE intenso entre H-1 y H-10, mientras que efecto COSY no se observa en el *anti*-**103b-exo** y en el *anti*-**103a-exo** es muy débil.

### 3.4. Curso estereoquímico de la cicloadición

La selectividad facial que se observa con las sulfinilfuranona **1b** y la metoxifuranona **2** es completa ya que únicamente se obtienen cicloaductos *anti*, los cuales se forman por ataque del dipolo por la cara de la furanona opuesta al grupo alcoxilo (Figura 3.7).

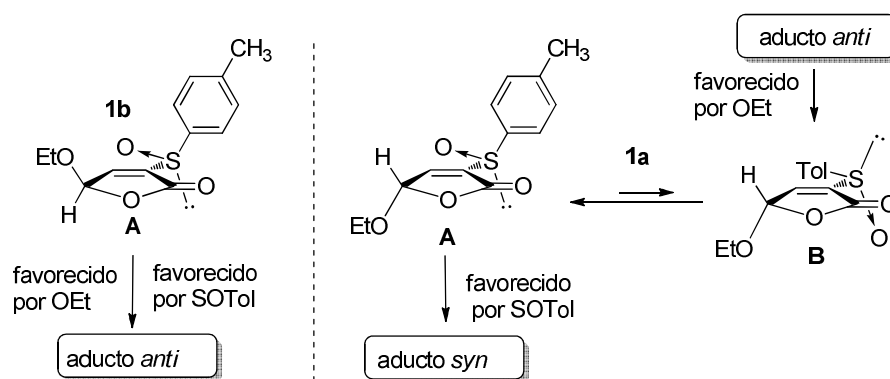


Figura 3.7

En cambio con la sulfinil furanona **1a** se obtiene una pequeña proporción de cicloaducto *sin*. El hecho que **1b** de lugar únicamente aductos *anti* mientras que **1a** de mezcla de *sin* y *anti* (este último mayoritario) indica que es la disposición en el espacio del grupo OR en C-5 el principal factor que controla la estereoselectividad facial. La diferente estereoselectividad observada con **1a** y **1b** se puede explicar teniendo en cuenta las diferentes conformaciones que puede adoptar el grupo sulfinilo en torno al enlace C-S y la disposición estérica de los distintos grupos unidos a los centros estereogénicos (Figura 3.7).

Debido a la repulsión electrostática entre los oxígenos sulfinílico y carbonílico, ambos con densidad de carga negativa, el grupo sulfinilo adopta la conformación **A** en la que ambos oxígenos se encuentran en *anti*. En el caso de la furanona **1b** tanto el grupo etoxilo como el *p*-tolilo bloquean la misma cara, por tanto el sulfinilo refuerza el control del OR en C-5 y únicamente se forman aductos *anti*. En cambio en la conformación **A** de la furanona **1a**, el grupo tolilo está orientado hacia la cara opuesta a la que se encuentra el OEt, por lo que hay competencia entre los efectos directores de ambos grupos, lo que justifica la formación del aducto *sin*-**103a-exo**. El hecho de que se obtengan como mayoritario el aducto *anti* a partir de **1a**, a pesar de que el volumen del grupo etoxilo es más pequeño que el del tolilo puede justificarse por que el primero está orientado siempre hacia la misma cara mientras que la orientación del tolilo depende de la rotación alrededor del enlace C-S. La aproximación del dipolo a la conformación **B** (probablemente menos estable que la **A**) de **1a**, favorecida por factores estéricos podría justificar la formación del aducto *anti* como mayoritario. La aproximación del dipolo por la cara donde se encuentra el OEt en la conformación **A** de **1a** podría justificar la formación del aducto *sin*-**103a-exo**.

En la Figura 3.8 se muestran las aproximaciones del 1-metoxi-2-benzopirilio-4-olato a las sulfinilfuranonas **1**. En la aproximación *sin-endo* al epímero **1a**, existe una interacción electrostática desestabilizante entre el carbonilo cetónico del iluro y el OEt del dipolo que podría justificar la ausencia del estereoisómero *sin*-**103a-endo**.

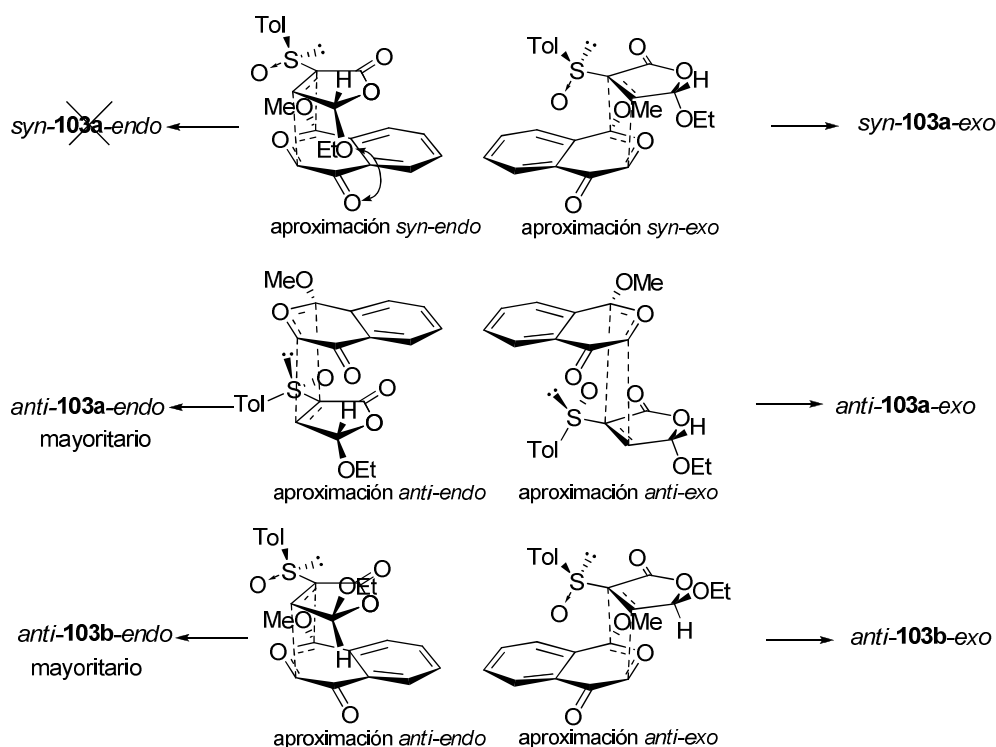


Figura 3.8

Si comparamos la *endo/exo* selectividad de las reacciones del iluro de carbonilo con los epimeros en C-5 de la furanona **1** (aproximadamente 70:30) y con la furanona **2** (60:40) podemos decir que el grupo sulfinilo favorece ligeramente la formación de los aductos *endo*. Esto se puede explicar si admitimos que las interacciones estéricas del grupo sulfinilo con el anillo bencénico del dipolo que se dan en las aproximaciones *exo* favorecen la formación de los aductos *endo*. Además, como puede verse en la Figura 3.8 en las aproximaciones *anti* que dan lugar a los aductos *endo*, existe una interacción electrostática entre el grupo carbonilo de la furan-2(5*H*)-ona sulfinilo con el anillo bencénico del dipolo, que estabiliza la aproximación *endo* respecto a la *exo*.

## 4. Conclusiones

I- Las (*S<sub>S</sub>*)-5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas enantiomericamente puras son buenos dipolarófilos frente a iluros de carbonilo estabilizados ya que dan lugar a cicloaductos estables con buenos rendimientos y las cicloadiciones a estos dipolarófilos son totalmente regioselectivas y su estereoselectividades altas.

II- El grupo *p*-tolilsulfinilo de las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas es un buen auxiliar quiral en la preparación de 1-etoxi-4-metoxi-3a,4,10,10a-tetrahidro-1*H*-4,10-epoxibenzo[4,5]ciclohepta[1,2-*c*]furan-3,9-dionas por cicloadición de iluros de carbonilo, ya que puede eliminarse fácilmente con zinc activado y conduce a los compuestos enantiomericamente puros.

III- Utilizando esta metodología se puede obtener los dos enantiomeros ópticamente puros a partir de las 5-etoxi-3-*p*-tolilsulfinilfuran-2(5*H*)-onas epímeras en C-5.

IV- El efecto del grupo sulfinilo en posición 3 de las 5-alcoxifuran-2(5*H*)-onas en las cicloadiciones de iluros de carbonilo es: aumentar la reactividad del dipolarófilo y la *endo* selectividad de la cicloadición.

V- A pesar de que el 1-metoxi-2-benzopirilio-4-olato es un iluro de carbonilo estabilizado, la facilidad con que evoluciona por reacciones secundarias a la cicloadición [3+2], hace que estas últimas solo tengan interés preparativo con dipolarófilos bastante reactivos.

## 5. Parte experimental

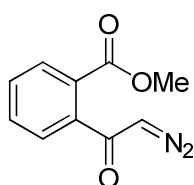
### 5.1. Técnicas generales

#### Obtención de zinc activado.<sup>37</sup>

Una porción de zinc en polvo de 20 g sobre una placa filtrante se lava con porciones de 50 mL de disolución acuosa HCl (5%), agua y metanol, por este orden. El zinc activado es triturado y secado a vacío.

### 5.2. Síntesis del precursor de iluro de carbonilo

#### *o*-Metoxycarbonil- $\alpha$ -diazacetofenona (100)<sup>32</sup>



A una disolución de dicalohexilcarbodiimida (1.33 g, 6.4 mmol) en 7 mL de éter seco se añaden 1.15 g (6.4 mmol) de ácido *o*-metoxycarbonilbenzoico y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se enfría la disolución a 0 °C y se añade, poco a poco, disolución etérea de diazometano (aprox. 20ml, 12 mmol) hasta que la disolución alcance un color amarillo intenso duradero. Se mantiene la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. El exceso de diazometano se elimina a vacío a temperatura ambiente y el volumen de la mezcla de reacción se reduce hasta la mitad aproximadamente. La mezcla se filtra a vacío y el filtrado se evapora hasta sequedad, quedando un aceite amarillo. La diazocetona se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:2). Se recristaliza de acetato de etilo y hexano. Sólido amarillo Rendimiento 32%.

<sup>1</sup>H RMN  $\delta$ : 7.81 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 5.55 (s ancho, 1H), 3.89 (s, 3H).



### 5.3. Cicloadiciones de 1-Metoxi-2-benzopirilio-4-olato.

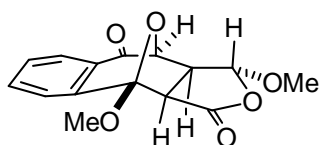
#### Procedimiento general.

Una disolución de 138 mg (0.68 mmol) of o-metoxicarbonil- $\alpha$ -diazacetofenona (**100**) en THF (2.2 mL) se añade sobre una suspensión de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (7.5 mg, 0.017 mmol) y furanona **1a**, **1b** (543 mg, 2.04 mmol), **2** (233 mg, 2.04 mmol), ó **3** en 18 mL del mismo disolvente durante un periodo de 2 horas a temperatura ambiente. Después del tiempo indicado en cada caso, el disolvente se elimina a vacío y el residuo obtenido se analiza por  $^1\text{H}$  RMN y/o HPLC. Por cromatografía en columna se aíslan los aductos diastereomericamente puros. Los rendimientos corresponden a los productos aislados y se calculan a partir de la diazoacetona de partida **100**.

#### 1,4-Dimetoxi-3a,4,10,10a-tetrahidro-1H-4,10-epoxibenzo[4,5]ciclohepta[1,2-c]furan-3,9-dionas (**101**).

Se obtienen a partir de la 5-metoxifuran-2(5H)-ona (**2**), después de treinta minutos de finalizada la adición de la diazoacetona **100**, como mezcla 1:2 de los aductos *anti*-**101-exo**/*anti*-**101-endo**. Los diastereoisómeros se separan por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, éter dietílico 4:2:1).

#### (*anti*-**101-exo**).



Rendimiento 7%. Recristalizado con éter/hexano, sólido blanco

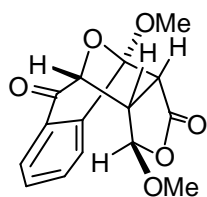
*P.f.* 196-199 °C.

IR (KBr): 1799, 1774, 1700, 1601, 1172, 1127, 1121, 1046, 1019, 954.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$ : 8.03 (d, 1H,  $J$  7.7), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.44 (d, 1H,  $J$  1.6), 4.90 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H,  $J$  8.2 y 0.6), 2.93 (ddd, 1H,  $J$  8.2, 1.6 y 1.0).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$ : 191.9, 170.4, y 143.1(C), 135.1, 129.8 (CH), 129.3 (C) 127.8, 123.6 (CH), 108.1 (C), 108.0 y 84.5 (CH), 57.1 y 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 y 49.0 (CH).

(*anti*-101-*endo*).



Rendimiento 10%. Sólido gomoso blanco.

IR (film): 1780, 1703, 1601, 1297, 1120.

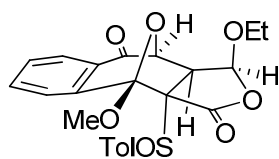
$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 8.00 (d, 1H,  $J$  7.7 Hz), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, 1H,  $J$  7.7), 7.54 (m, 1H), 5.01 (d, 1H,  $J$  8.9), 4.95 (s, 1H), 3.81 (d, 1H,  $J$  10.5), 3.64 (dd, 1H,  $J$  10.5 y 8.9), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 192.6, 172.2, y 140.9 (C), 134.8 (CH), 130.0 (C), 129.8, 126.7 y 125.7 (CH), 108.1 (C), 102.7 y 81.4 (CH), 56.8, 52.9; 52.4 y 48.5 ( $\text{CH}_3$  y CH).

( $S_1, S_5$ )-1-Etoxi-4-metoxi-3a-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,10,10a-tetrahidro-1*H*-4,10-epoxibenzo [4,5]ciclohepta[1,2-*c*]furan-3,9-dionas (103a).

Se obtienen por reacción en THF a partir de la ( $S_5, S_5$ )-5-etoxi-3-(*p*-tolilsulfinil)furan-2(5*H*)-ona (1a), como una mezcla 32:27:41 de los cicloaductos *sin*-103a-*exo* /*anti*-103a-*exo* /*anti*-103a-*endo*. Los cuales se aíslan por cromatografía en columna del residuo que se obtiene después de precipitar parte del producto de partida añadiendo hexano al crudo de reacción disuelto en la mínima cantidad de acetato.

( $S_1, S_{3a}, R_4, S_{10}, S_{10a}, S_5$ )-(sin-103a-*exo*).



Se purifica diastereoméricamente puro por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, acetato de etilo, 6:4:1) y se aísla con un rendimiento del 21%; sólido blanco.

*P.f.* 184 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +86.9$  (c 0.51,  $\text{CHCl}_3$ ).

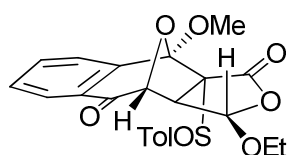
IR (KBr): 1772, 1705, 1598, 1248, 1172, 1084.

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$ : 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.45 y 7.27 (sistema AA'BB', 4H), 5.41 (d, 1H,  $J$  0.8), 4.80 (d, 1H,  $J$  6.9), 3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H,  $J$  6.9 y 0.8), 2.38 (s, 3H), 1.24 (t, 3H,  $J$  7.1).

**$^{13}\text{C}$  RMN**  $\delta$ : 192.3, 165.7, 143.7, 138.0, y 135.7 (C), 134.7 (CH), 132.0 (C), 130.6, 130.0, 127.7, 125.7, y 125.3 (CH), 109.1 (C), 101.1 (CH), 83.6 (C), 79.2 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 43.3 (CH), 21.5 y 14.7 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S: C, 62.43; H, 5.01; S, 7.25. Encontrado: C, 62.17; H, 5.03; S, 7.09

**(S<sub>1</sub>,R<sub>3a</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>10</sub>,R<sub>10a</sub>,S<sub>5</sub>)-(anti-103a-exo).**



Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 3:2) y se aísla con un rendimiento del 20%. Sólido blanco.

**P.f.** 118-120 °C con descomposición.

$[\alpha]_D^{20} = +131.8$  (c 0.38, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (KBr): 1772, 1707, 1598, 1260, 1172, 1090.

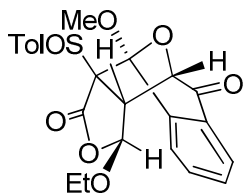
**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$ : 8.15 (ddd, 1H,  $J$  7.7, 1.4 y 0.6), 8.04 (ddd, 1H,  $J$  7.8, 1.2 y 0.6), 7.33 (dt, 1H,  $J$  7.7 y 1.4), 7.67 (dt, 1H,  $J$  7.7 y 1.2), 7.50 y 7.23 (sistema AA'BB', 4H), 5.24 (d, 1H,  $J$  1.6), 4.83 (d, 1H,  $J$  0.8), 3.58 (s, 3H), 3.28 (c, 2H,  $J$  7.0), 2.54 (dd, 1H,  $J$  1.6 y 0.8), 2.36 (s, 3H), 0.82 (t, 3H,  $J$  7.0).

**$^{13}\text{C}$  RMN**  $\delta$ : 191.3, 164.7, 143.4, 138.5, y 135.2 (C), 135.0 y 130.8 (CH), 130.2 (C), 129.7, 128.0, 127.7, y 127.1 (CH), 110.5 (C), 104.7 y 83.8 (CH), 77.2 (C), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH), 21.5, 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 191.6, 164.0, 142.6, 139.3, y 136.9 (C), 134.6 (CH), 131.0 (C), 130.7, 129.5, 128.7, 127.7, y 127.3 (CH), 111.0 (C), 104.4 y 84.0 (CH), 77.6 (C), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH), 21.1, 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para  $C_{23}H_{22}O_7S$ : C, 62.43; H, 5.01; S, 7.25. Encontrado: C, 62.14; H, 5.12; S, 7.07.

**( $S_1, R_{3a}, S_4, S_{10}, R_{10a}, S_5$ )-(anti-103a-endo)**. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, éter dietílico 6:4:1) y se aísla con un rendimiento del 23% como sólido blanco.



**P.f.** 164-166 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$**  = +66.9 ( $c$  0.44,  $CHCl_3$ ).

**IR** (KBr): 1771, 1708, 1597, 1177, 1141, 1052.

**$^1H$  RMN**  $\delta$ : 8.00 (dd, 1H,  $J$  7.8 y 0.8), 7.77 y 7.37 (sistema AA'BB', 4H), 7.71 (dd, 1H,  $J$  7.3 y 1.2), 7.59 (m, 2H), 4.82 (d, 1H,  $J$  2.2), 4.54 (d, 1H,  $J$  9.6), 3.83 (dd, 1H,  $J$  9.6 y 2.2), 3.64 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, 3H,  $J$  7.0).

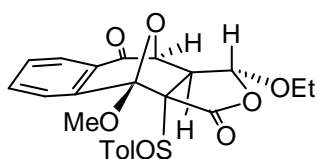
**$^{13}C$  RMN**  $\delta$ : 191.2, 168.4, 143.1, 138.6, y 137.9 (C), 135.3 y 130.8 (CH), 130.2 (C), 129.6, 127.2, 127.0, y 126.3 (CH), 108.5 (C), 101.8 (CH), 84.8 (C), 80.2 (CH), 66.1 ( $CH_2$ ), 53.5 ( $CH_3$ ), 48.5 (CH), 26.5 y 14.4 ( $CH_3$ ).

**EMAR** calculado para  $C_{23}H_{23}O_7S$  [M+H] 443.11645, encontrado 443.11822.

**( $R_1, S_5$ )-1-Etoxi-4-metoxi-3a-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,10,10a-tetrahidro-1*H*-4,10-epoxibenzo [4,5]ciclohepta[1,2-*c*]furan-3,9-dionas (103b).**

Se obtienen como mezcla 24:76 de *anti*-8b-*exo*/*anti*-8b-*endo*, después de cinco minutos de finalizada la adición de la diazocetona a ( $R_5, S_5$ )-5-etoxi-3-(*p*-tolilsulfinil)furan-2(5*H*)-ona (**1b**). Se aíslan diastereoisomericamente puros por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo, 2:1).

**(*R*<sub>1</sub>,*S*<sub>3a</sub>,*S*<sub>4</sub>,*S*<sub>10</sub>,*S*<sub>10a</sub>,*S*<sub>5</sub>)-(anti-103b-exo).**



Se obtiene como cicloaducto minoritario a partir de **1b** y se aísla con un 23% de rendimiento; sólido blanco.

**P.f.** 182-184 °C (hexano, éter dietílico ).

$[\alpha]_D^{20}$  -42.9 (*c* 0.51, CHCl<sub>3</sub>).

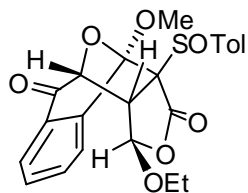
**IR** (KBr): 1771, 1703, 1599, 1585, 1258, 1173, 1013.

**<sup>1</sup>H RMN** δ: 8.11 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.48 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H), 5.41 (d, 1H, *J* 1.7), 4.90 (d, 1H, *J* 0.8), 3.59 (s, 3H), 3.41 (q, 2H, *J* 7.1), 3.33 (dd, 1H, *J* 1.7 y 0.8), 2.35 (s, 3H), 0.98 (t, 3H, *J* 7.1).

**<sup>13</sup>C RMN** δ: 190.8, 167.0, 143.1, 137.5, y 135.3 (C), 134.7 (CH), 132.0 (C), 130.8, 129.2, 127.8, 127.4, y 125.5 (CH), 109.3 (C), 106.5 y 84.5 (CH), 82.8 (C), 65.7 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>3</sub>), 47.0 (CH), 21.4, 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S: C, 62.43; H, 5.01; S, 7.25. Encontrado: C, 62.03; H, 5.08; S, 7.20.

**(*R*<sub>1</sub>,*S*<sub>3a</sub>,*R*<sub>4</sub>,*R*<sub>10</sub>,*S*<sub>10a</sub>,*S*<sub>5</sub>)-(anti-103b-endo).** Se obtiene como cicloaducto mayoritario a partir



de **1b**. Se aísla por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) con un 51% de rendimiento; sólido blanco

**P.f.** 112-114 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  +103.0 (*c* 0.11, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (KBr): 1771, 1703, 1599, 1258, 1141, 1085, 1013.

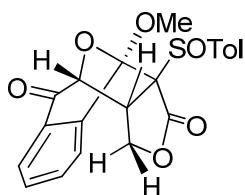
**<sup>1</sup>H RMN** δ: 8.01 (dd, 1H, *J* 7.8 y 0.9), 7.71 (td, 1H, *J* 7.8 y 1.3), 7.62 (dd, 1H, *J* 7.8 y 0.9), 7.54 (m, 1H), 7.55 y 7.26 (sistema AA'BB', 4H), 5.07 (d, 1H, *J* 9.5), 4.75 (d, 1H, *J* 1.8), 3.84 (dd, 1H, *J* 9.5 y 1.8), 3.65 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.70 (t, 3H, *J* 7.1).

**<sup>13</sup>C RMN** δ: 192.2, 168.0, 142.4, 139.3, y 135.6 (C), 135.0 y 130.5 (CH), 130.2 (C), 129.5, 127.1, 126.7 y 126.1 (CH), 108.1 (C), 101.7 (CH), 84.3 (C), 80.8 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (CH<sub>3</sub>), 46.3 (CH), 21.3, 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**EMAR** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>S [M+H] 443.11645, encontrado 443.11631.

**(±)-4-metoxi-3a-(*p*-tolilsulfinil)-3a,4,10,10a-tetrahidro-1*H*-4,10-epoxibenzo[4,5]**

**ciclohepta[1,2-*c*]furan-3,9-diona (104).**



Se obtiene por reacción de la sulfinilfuranona racémica **3** (0.14 mmol) con la diazocetona **100** (0.27 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0.007mmol). Se separa por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Rendimiento 8%.

**<sup>1</sup>H RMN** δ: 8.00 (d, 1H, *J* 7.7), 7.71 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.59 y 7.31 (sistema AA'BB', 4H), 5.03 (d, 1H, *J* 9.1), 4.15 (ddd, 1H, *J* 9.1; 8.8 y 2.7), 3.72 (dd, 1H, *J* 10.5 y 2.7), 3.71 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, *J* 10.5 y 8.8).

**<sup>13</sup>C RMN** δ: 192.2 y 168.7 (C=O), 143.3, 139.9 y 135.6 (C), 134.8, 130.4 y 130.2 (CH), 130.1 (C), 127.1, 125.9 y 125.6 (CH), 108.0 y 84.3 (C), 82.3 (CH), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

#### 5.4. Reacciones de desulfinilación con zinc activado.

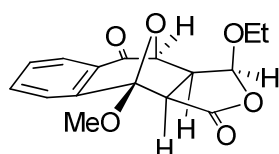
##### **Procedimiento General.**

A una disolución de 0.1 mmol de sulfinil-cicloadducto **103** en 7 mL de THF se añade, a temperatura ambiente, 450mg (6.9 mmol) de zinc activado y 7 mL de disolución saturada de cloruro amónico. La evolución de la reacción se sigue por TLC. Cuando la reacción finaliza el crudo de reacción se filtra a través de Celita y se arrastra con diclorometano. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con diclorometano (3x10mL). Los extractos orgánicos se juntan y se secan sobre sulfato magnésico y el

disolvente se elimina a vacío. El producto desulfonilado se purifica por cromatografía en columna utilizando el eluyente indicado en cada caso.

**1-Etoxi-4-metoxi-3a,4,10,10a-tetrahidro-1H-4,10-epoxibenzo[4,5]ciclohepta[1,2-c]furan-3,9-dionas (105)**

**(S<sub>1</sub>,R<sub>3a</sub>,R<sub>4</sub>,S<sub>10</sub>,S<sub>10a</sub>)-(+)-sin-105-exo.**



Se obtiene a partir del cicloaducto *sin-103a-exo* y se purifica por cromatografía en columna (pentano, acetato de etilo, 2:1). Rendimiento 77%, sólido blanco.

**P.f.** 144-146 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +11.7 (c 0.24, CHCl<sub>3</sub>).

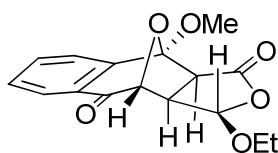
**IR** (KBr): 1794, 1598, 1173, 1142, 1010.

**<sup>1</sup>H RMN** δ: 8.02 (ddd, 1H, *J* 0.6, 1.4 y 7.7), 7.69 (ddd, 1H, *J* 7.8, 7.3 y 1.4), 7.60 (ddd, 1H, *J* 7.7, 1.3 y 0.6), 7.52 (ddd, 1H, *J* 7.7, 7.3 y 1.3), 5.64 (d, 1H, *J* 7.0), 5.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (d, 1H, *J* 9.0), 3.13 (ddd, 1H, *J* 9.0, 7.0 y 1.0), 1.34 (t, 3H, *J* 7.1).

**<sup>13</sup>C RMN** δ: 193.6, 169.2, y 143.5 (C), 134.9 (CH), 129.6 (C y CH), 127.5, 123.6 (CH), 108.1(C), 101.2, 80.3 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH), 14.9 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.15; H, 5.30. Encontrado: C, 62.85; H, 5.15.

**(S<sub>1</sub>,S<sub>3a</sub>,S<sub>4</sub>,R<sub>10</sub>,R<sub>10a</sub>)-(+)-anti-105-exo.**



Se obtiene a partir del cicloaducto *anti-103a-exo*. Se purifica por cromatografía en columna (pentano, acetato de etilo 3:1). Rendimiento cuantitativo como sólido blanco.

**P.f.** 210-212 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +293.4$  (c 0.21,  $\text{CHCl}_3$ ).

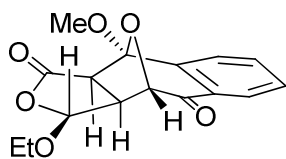
$^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 8.03 (ddd, 1H,  $J$  7.7, 1.4 y 0.6), 7.71 (ddd, 1H,  $J$  7.8, 7.3 y 1.4), 7.59 (ddd, 1H,  $J$  7.8, 1.3 y 0.6), 7.54 (ddd, 1H,  $J$  7.7, 7.3, y 1.3), 5.53 (d, 1H,  $J$  1.7), 4.90 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H,  $J$  8.2 y 0.6), 2.94 (ddd, 1H,  $J$  8.2, 1.7 y 1.0), 1.22 (t, 3H,  $J$  7.0).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ : 192.0, 170.5 and 143.2 (C), 135.1, 129.8 (CH), 129.3 (C), 127.7, 123.6 (CH), 108.1 (C), 106.8 y 84.5 (CH), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 54.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.5 y 49.2 (CH), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ).

EMAR calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_6$  [M+H] 305.1025, encontrado 305.1024.

HPLC: Daicel Chiralcel OD (hexano, isopropanol 90:10, flujo 1mL/min), tiempo de retención:  $t_R = 19.0\text{min}$  ( $ee > 99.5$ )

**$(R_1, R_{3a}, R_4, S_{10}, S_{10a})$ -(-)-anti-105-exo.**



Se obtiene a partir del aducto *anti-103b-exo* y se purifica por cromatografía en columna (pentano, acetato de etilo, 3:1). Rendimiento 74%. Sólido blanco.

**P.f.** 206-208 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -291.0$  (c 0.13,  $\text{CHCl}_3$ ).

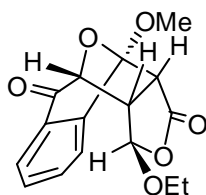
IR (KBr): 1775, 1700, 1600, 1169, 1116, 1070.

**Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ : C, 63.15; H, 5.30. Encontrado: C, 62.77; H, 5.28.

HPLC: Daicel Chiralcel OD (hexano, isopropanol, 90:10 flujo 1mL/min), tiempo de retención:  $t_R = 12.1\text{min}$ . ( $ee > 99.5$ )



**(*R*<sub>1</sub>,*R*<sub>3a</sub>,*S*<sub>4</sub>,*R*<sub>10</sub>,*S*<sub>10a</sub>)-(+)-anti-105-endo.**



Se obtiene a partir del aducto *anti*-**103b-endo** y se purifica por cromatografía en columna (pentano, acetato etilo 6:1) con un rendimiento del 76% como sólido blanco.

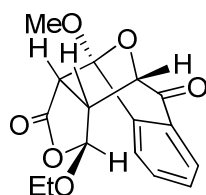
**P.f.** 108-110 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +105.0$  (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.15; H, 5.30. Encontrado: C, 62.97; H, 5.34.

**HPLC:** Daicel Chiralcel OD hexano, isopropanol, 90:10 flujo 1mL/min, tiempo de retención: *t<sub>R</sub>*(+) = 9.9min(*ee*>99.5)

**(*S*<sub>1</sub>,*S*<sub>3a</sub>,*R*<sub>4</sub>,*S*<sub>10</sub>,*R*<sub>10a</sub>)-(-)-anti-105-endo.**



Se obtiene a partir de *anti*-**103a-endo** y se purifica por cromatografía en columna (pentano, acetato de etilo 6:1). Rendimiento 74%. Sólido blanco.

**P.f.** 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -107.6$  (c 0.37, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (KBr): 1773, 1709, 1600, 1323, 1302, 1121, 1051, 943.

**<sup>1</sup>H RMN** δ: 8.00 (dd, 1H, *J* 7.8 and 1.3), 7.68 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51(m, 1H), 5.04 (d, 1H, *J* 1.3), 5.01 (d, 1H, *J* 8.9), 3.82 (d, 1H, *J* 10.6), 3.70 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, *J* 7.0).

**<sup>13</sup>C RMN** δ: 192.7, 172.3, 141.0 (C), 134.8 (CH), 130.0 (C), 129.8, 126.7 and 125.7 (CH), 108.1(C), 101.6 and 81.4 (CH), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 48.6 (CH), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis elemental** calculado para  $C_{16}H_{16}O_6$ : C, 63.15; H, 5.30. Encontrado: C, 62.86; H, 5.37.

**HPLC:** Daicel Chiralcel OD (hexano, isopropanol 90:10 flujo 1mL/min, 254nm), tiempo de retención:  $t_R=16.0$  min, ( $ee>99.5$ ).

## 6. Bibliografía

1. a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle *Chem. Rev.* **1991**, 91, 263. b) A. Padwa *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 22. c) Padwa, A.; Chinn, R. L.; Hornbuckle, S. F.; Zhang, Z. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3271. d) Padwa, A.; Fryxell, G. E.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3100.
2. Suga, H.; Ishimoto, D.; Higuchi, S.; Ohtshuka, M.; Arikawa, T.; Tsuchida, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4359.
3. Trabajos de revisión: a) Padwa, M. D. Weingarten *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223. b) M. C. McMills, D. Wright, "Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products," ed. A. Padwa, Pearson W. H., John Wiley & Sons, New York, **2003**, pp.253. c) G. Mehta, S. Muthusamy *Tetrahedron* **2002**, 58, 9477. d) A. Padwa *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1357. e) V. Singh, U. M. Krishna, Vikrant, G. K. Trivedi *Tetrahedron* **2008**, 64, 3405.
4. A. Padwa, R. L. Chinn, Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1491.
5. A. Padwa, L. Precado, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4079
6. Padwa, A.; Curtis, E. A. Sandanayaka, V. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1317
7. a) Padwa, A.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6258. b) A. Padwa, A. T. M. A. Price *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 556
8. D. M. Hodgson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 3432
9. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2003**, 42, 5351
10. H. Koyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 9185
11. Algunos ejemplos de síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos, a) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619; b) P.A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3950; c) W. Friedrichson, en: C.W. Bird (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 2, Pergamon Press, Oxford, **1996**, p. 351; d) M.C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, 1, 2303.
12. (a) J. W. Westley, *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*; Marcel Dekker: New York, **1982**; Vols I and II. (b) Y. Kishi, G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 259.
13. a) Y. Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. V. Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6773. (b) Y. Shimizu, H. N. Chou, H. Bando, G. V. Duynes, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 514
14. R. E. Moore, *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed. Academic Press: New York, **1978**; Vol. I.
15. A. Padwa, J. Boonsombt, P. Rashatasakhon, J. Willis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3725.
16. a) H. Suga, K. Ito, H. Inoue, H. Ishida, T. Ibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1115. b) Suga, H.; Ishida, H.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3165-3166
17. D. M. Hodgson, P. A. Stupple, C. Johnstone, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6471.
18. H. Suga, H. Ishida, T. Ibata, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3165.
19. S. Kitagaki, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Umeda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1417.
20. S. Kitagaki, M. Yasugahira, M. Anada, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5931

21. (a) D. M. Hodgson, P. A. Stuppel, F. Y. T. M. Pierard, A. H. Labande, C. Johnstone. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4465. (b) D. M. Hodgson, R. Glen, A. J. Redgrave, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3927. (c) D. M. Hodgson, R. Glen, G. H. Grant, A. J. Redgrave, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 581. (d) Hodgson, D. M.; Labande, A. H.; Pierard, F. Labande, A. H.; Expósito, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6153. (e) D. M. Hodgson, A. H. Labande, R. Glen, A. J. Redgrave, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 921. (f) D. M. Hodgson, F. Le Strat, T. D. Avery, A. C. Donohue, T. Brückl, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8796. g) D. M. Hodgson, T. D. Avery, A. C. Donohue *Org. Lett.* **2002**, 4, 1809. h) D. M. Hodgson, R. Glen, A. J. Redgrave *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 754.
22. D. M. Hodgson, T. Brückl, R. Glen, A. H. Labande, D. A. Selden, A. G. Dossetter, A. J. Redgrave. *PNAS*, **2004**, 101, 5450.
23. a) H. Suga, K. Inoue, S. Ionue, A. Kakehi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14837. b) K. Inoue, H. Suga, S. Ionue, H. Sato, A. Kakehi *Synthesis* **2003**, 1413.
24. H. Suga, K. Inoue, I. Ionue, A. Kakehi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 47.
25. M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.
26. Padwa, A. J. *Organometallic Chem.* **2005**, 690, 5533.
27. a) Nambu, H.; Hikime, M.; Krishnamurthi, J.; Kamiya, M.; Shimada, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3675. b) Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Takeda, K.; Anada, M.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6039.
28. a) Hirata, Y.; S. Nakamura, Watanabe, N.; Kataoka, O.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kitagaki, S.; Shiro, M.; Hashimoto S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8899. b) Y. Sugano, F. Kikuchi, S. Hashimoto S. Nakamura, Y. Sugano, F. Kikuchi, S. Hashimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6532..
29. T. Graening, V. Bette, J. Neudörfl, J. Lex, H. G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4317.
30. F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 884. En este trabajo se describe una cicloadición [5+2] intramolecular de  $\beta$ -una sililoxi- $\gamma$ -pirona a un vinil sulfóxido.
31. Para la síntesis de **1a**, **1b** y **4** (J. C. Carretero, J. L. García Ruano, A. Lorente, F. Yuste, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 177); de **2** (G. O. Schenck, *Liebigs Ann.* **1953**, 584, 156) y de **3** (G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2919).
32. D. Hodgson, G. Holt, D. K. Wall, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 971
33. E. B. Knott, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 402.
34. S. Muthusamy, B. Gnanaprakasam, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1309.
35. Padwa, A.; Sandanayaka, V. P.; Curtis, E. A. *J. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2667.
36. H. Suga, Y. Ebiura, K. Fukushima, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10782.
37. Holton, R. A.; Crouse, D. J. Williams, A. D.; Kennedy R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317.

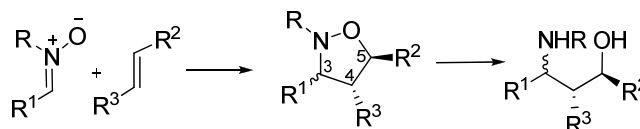
## Capítulo IV

# Síntesis y reactividad de sulfinil nitronas quirales.

1. Introducción
2. Síntesis de sulfinil nitronas
3. Cicloadiciones 1,3-dipolares de o-(ptolulilsulfinil)arilnitronas
4. Conclusiones
5. Parte experimental
6. Bibliografía

## 1. Introducción

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas con alquenos han demostrado ser reacciones de gran interés en síntesis orgánica, ya que han sido ampliamente utilizadas en la preparación de isoxazolidinas. En esta reacción se pueden formar de forma regioselectiva hasta tres centros estereogénicos contiguos como se indica en el Esquema 4.1 para la reacción entre una nitrona y un alqueno 1,2-disustituido. La estereoquímica de los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  del alqueno se mantiene en el aducto.



Esquema 4.1

Las cicloadiciones de nitronas pertenecen al tipo II de la clasificación de Sustmann,<sup>1</sup> por tanto puede estar controlada tanto por la  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  como por la  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ . El que se dé una u otra interacción dependerá tanto de la naturaleza del dipolo como del dipolarófilo. Así, cuanto mayor es el carácter electrón atrayente del sustituyente presente en el dipolarófilo más se favorece la interacción  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ , ya que disminuye la energía del  $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  y, por tanto, la diferencia de energía entre el  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$  y el  $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ , estabilizando así el estado de transición y, por consiguiente, aumentando la reactividad (Figura 4.1).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2717.

<sup>2</sup> J. J. Tufariello, en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, **1984**.

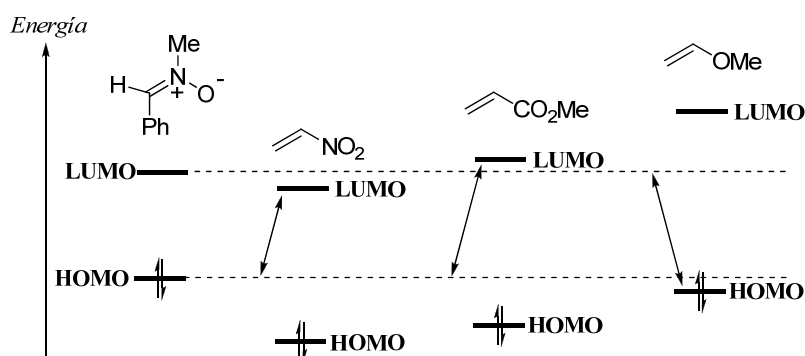


Figura 4.1

Una vez determinado cual es el par HOMO-LUMO que presenta menor diferencia energética y, por tanto, cual es la interacción dominante, la teoría de perturbaciones nos permite predecir la regioselectividad de las cicloadiciones, considerando la magnitud de los coeficientes de los orbitales en los centros de reacción y emparejando los mayores coeficientes de uno y otro componente. Así, cuando la cicloadición está controlada por la interacción  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}-\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$  se deben de obtener únicamente las isoxazolidinas 5-sustituídas (Figura 4.2) debido a la gran diferencia entre los coeficientes atómicos del dipolo.<sup>3</sup> Sin embargo, para olefinas deficientes de electrones, en las que la interacción dominante es  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ , la obtención de las isoxazolidinas 4- ó 5-sustituídas no es fácil de predecir, puesto que generalmente la diferencia entre los coeficientes atómicos en el HOMO del dipolo es pequeña (Figura 4.2). En estos casos, la regioselectividad depende tanto del potencial de ionización de la nitrona<sup>4</sup> como del carácter electrón atrayente del sustituyente en la olefina.

<sup>3</sup> a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7287. b) K. N. Sims, J. Houk, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7301.

<sup>4</sup> K. N. Houk, A. Bimanand, D. Mukherjee, J. Sims, Y.-M. Chang, D. C. Kaufman, L. N. Domelsmith, *Heterocycles*, **1977**, 7, 293.

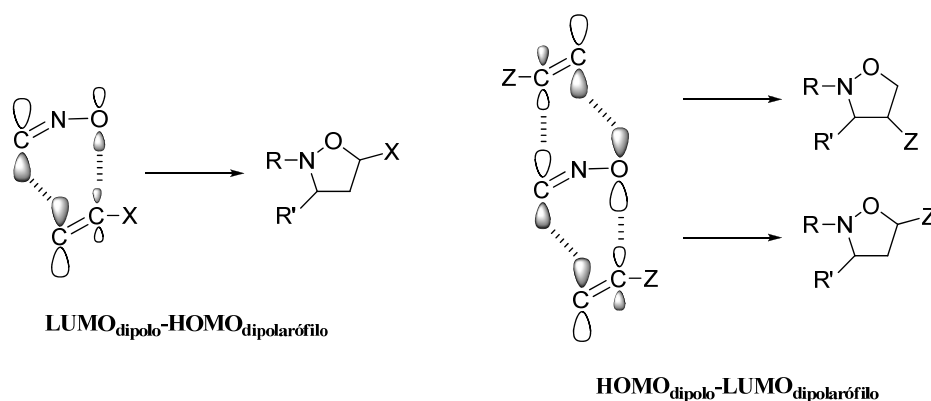


Figura 4.2

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas con alquenos han sido etapas clave en numerosas síntesis de productos naturales.<sup>5</sup> La principal razón de la utilidad sintética de esta reacción es la variedad de compuestos que pueden obtenerse a partir de las isoxazolidinas debido a la fácil ruptura del enlace N-O. Los β-amino-alcoholes que se obtienen por hidrogenólisis de las isoxazolidinas mantienen la configuración de los centros quirales (Esquema 4.1).

### 1.1. Antecedentes y estado actual.

La síntesis asimétrica de isoxazolidinas por reacciones inter-<sup>6</sup> o intramoleculares<sup>7</sup> de cicloadición 1,3-dipolares de nitronas a alquenos ha sido una herramienta muy utilizada en química orgánica, como demuestra el gran volumen de bibliografía sobre el tema.

Las cicloadiciones [3+2] intermoleculares asimétricas de nitronas se han descrito utilizando tanto dipolarófilos<sup>6</sup> como dipolos quirales y también con catalizadores

<sup>5</sup> a) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410. b) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. c) B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4217. d) J. D. Scott, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951. e) W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903. f) D. Muri, N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4036.

<sup>6</sup> Revisiones de cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas: a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403. Referencias citadas en estas revisiones

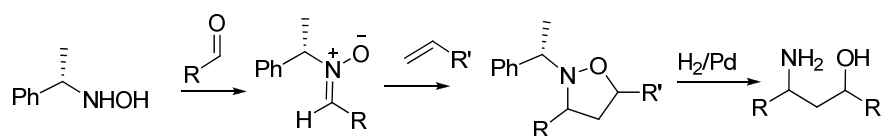
<sup>7</sup> V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247.



quirales.<sup>8,6</sup> En este capítulo solo vamos a recoger antecedentes de las reacciones intermoleculares de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas quirales. Hemos decidido clasificar los antecedentes en tres grupo en función de la posición del sustituyente quiral en la nitrona. El primer grupo comprende las reacciones en que el sustituyente quiral se encuentra en el átomo de nitrógeno de la nitrona, el segundo grupo tratará de las reacciones en las que el sustituyente quiral se encuentra en un átomo de carbono y, por último se tratarán las reacciones de nitronas quirales cíclicas. Se ha incidido especialmente en el segundo grupo ya éstas son las más relacionadas con las nitronas que se van a preparar en este capítulo de Tesis.

### Nitronas con sustituyente quiral en el N.

El auxiliar quiral más utilizado en el átomo de nitrógeno es el grupo 1-feniletilo,<sup>6,9</sup> a pesar de que produce diastereoselectividades relativamente bajas, ya que por hidrogenolisis puede eliminarse simultáneamente con la apertura del anillo de isoxazolidina para dar lugar al 3-aminoalcohol (Esquema 4.2).



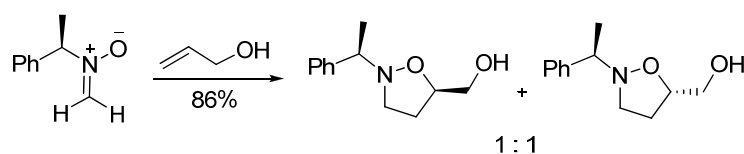
Esquema 4.2

Las nitronas del Esquema 4.2 se adicionan al estireno dando lugar a mezclas de isómeros *exo* y *endo* en proporciones entre 68:32 al 87:13 con estereoselectividad facial buena.

Tice y Ganem han llevado a cabo la cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona no sustituida en el carbono con el alcohol alílico. (Esquema 4.3)<sup>9a</sup>. La reacción da lugar a dos isómeros en proporción 1:1, sin embargo, los dos diastereoisómeros pueden separarse y obtenerse las isoxazolidinas enantioméricamente puras.

<sup>8</sup> L. M. Stanley, M. P. Sibi *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.

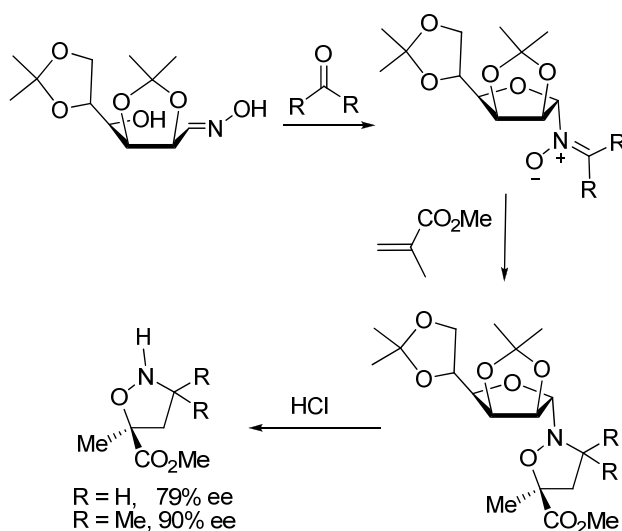
<sup>9</sup> a) C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048.g) T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1988**, 1593.



Esquema 4.3

Kametani y col. utilizaron la cicloadición de las nitronas N-1-feniletilo a crotonato de bencilo en la síntesis de (+)- y (-)-tienamicina.<sup>9b</sup> Utilizando como dipolarófilos acetatos de vinilo frente a este tipo de nitronas Overton y col. han sintetizado β-amino ácidos presentes en la naturaleza.

Otro tipo de nitronas que lleva el sustituyente quiral en el átomo de nitrógeno fue desarrollado por Vasella y col.,<sup>10</sup> y se obtienen enantioenriquecidas por reacción de la oxima de la D-manosa parcialmente protegida con formaldehído o acetona (Esquema 4.4).



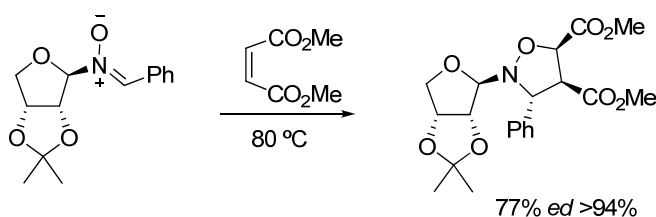
Esquema 4.4

Una de las ventajas de este auxiliar quiral es que se recupera fácilmente por hidrólisis ácida del producto de cicloadición. La isoxazolidina no sustituida en el N se obtienen con grados de pureza óptica del 79% y 90% ee. Los mismos autores han

<sup>10</sup>) R. Huber, A. Vasella, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 33 y referencias citadas.

utilizado oximas de la D-ribofuranosa parcialmente protegida para la formación de nitronas ópticamente activas. Sin embargo, las selectividades obtenidas de las reacciones de este tipo de nitronas suelen ser inferiores las comentadas anteriormente. Kibayashi y col. han utilizado las nitronas de N-gulonofuranosilo parcialmente protegidas en la síntesis de (+)-negamicina y (-)-epinegamicina.<sup>11</sup>

Las N-glicosilnitronas dan reacciones de cicloadición con maleato de dimetilo de manera altamente estereoselectiva, (Esquema 4.5),<sup>12</sup> y se han explotado en la preparación de nucleósidos modificados.<sup>13</sup>



Esquema 4.5

#### **Nitronas acíclicas con sustituyente quiral en el C.**

El sustituyente quiral de la nitrona también puede encontrarse en un átomo de carbono. Las nitronas quirales más importantes de este tipo descritas se indican en la Figura 4.3. Como puede observarse el carbono quiral mas próximo a la función nitrona puede estar a mas de dos enlaces (**A-C**) o a un enlace (**D-K**). Aunque existen nitronas donde el carbono estereogénico tiene los cuatro sustituyentes carbonados (**A** y **D**), la mayoría tienen un sustituyente con oxígeno o nitrógeno y puede estar en una cadena abierta o en un ciclo (**G-K**).

<sup>11</sup> (a) K. Kasahara, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2225. (b) H. Iida, K. Kasahara, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4647.

<sup>12</sup> S. Cicchi, M. Marradi, M. Corsi, C. Faggi, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4152.

<sup>13</sup> a) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistara, A. Rescifina, R. Romeo, G. Sindona, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2717. b) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistara, A. Rescifina, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696.

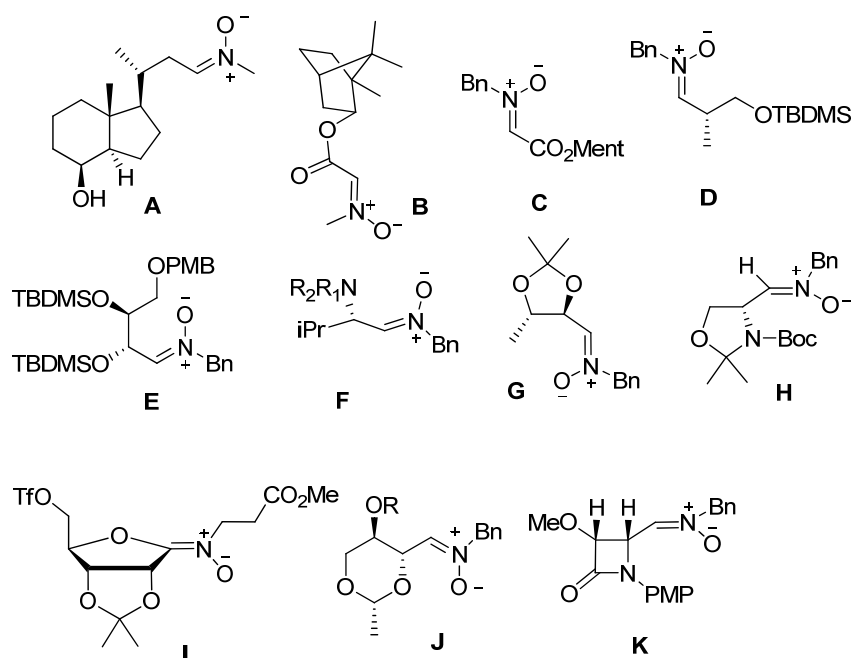
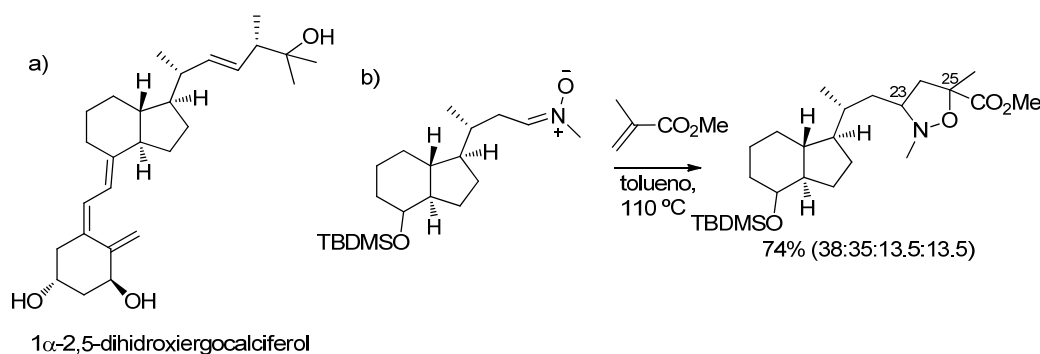


Figura 4.3

Baggiolini y Col. han utilizado la nitrona A<sup>14</sup> de la Figura 4.3 en la síntesis total de 1 $\alpha$ ,2,5-dihidroxi ergocalciferol, molécula derivada de la degradación de la vitamina D<sub>3</sub> en el hígado y el riñón humano (Esquema 4.6 a). En 2004, Nagasawa y col. describieron la síntesis de nuevos análogos de la vitamina D<sub>3</sub> empleando la cicloadición 1,3-dipolar de una nitrona quiral derivada de la vitamina D<sub>2</sub> con metacrilato de metilo, obteniendo mezcla de cuatro diastereoisómeros de la isoxazolidina (Esquema 4.6 b).<sup>15</sup> La posterior reducción de estos compuestos dio las lactamas correspondientes, que condujo a la formación de una nueva serie de antagonistas de la 1 $\alpha$ ,2,5-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

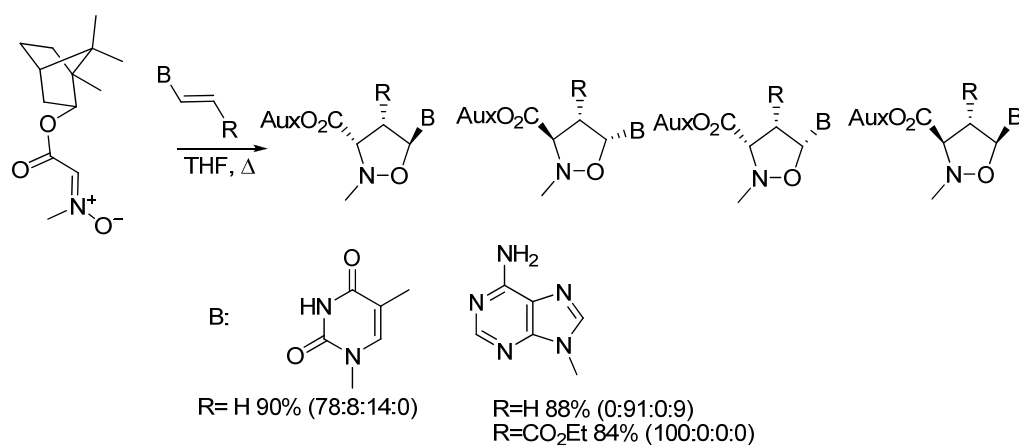
<sup>14</sup> E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennesy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3098.

<sup>15</sup> Y. Kato, Y. Nakano, H. Sano, A. Tanatani, H. Kobayashi, R. Shimazawa, H. Koshino, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2579.



Esquema 4.6

Las C-alcoxicarbonil nitronas (**B** y **C**) se han utilizado en la síntesis de butenolidas, lactamas y nucleósidos.<sup>16</sup> Una estrategia hacia nuevos isoxazolidinil nucleósidos fue diseñada por Chiacchio y col., con la cicloadición de nitronas quirales (**B**) con bases nitrogenadas púricas y pirimidínicas, obteniéndose los correspondientes N,O nucleósidos de timidina y adenina quirales.<sup>17</sup> La reacción que dio mejores resultados, adenil)acrilato de etilo (Esquema 4.7). Sin embargo, la estereoselectividad de las otras cicloadiciones estudiadas, tanto con la nitrona **B** como con la **C**, no fue alta.

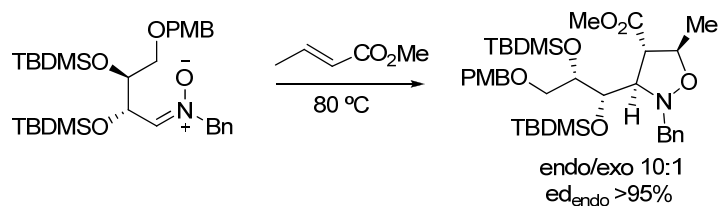


Esquema 4.7

<sup>16</sup> G. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, A. Corsaro, A. Rescfinab, U. Chiacchio *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, 2, 59.

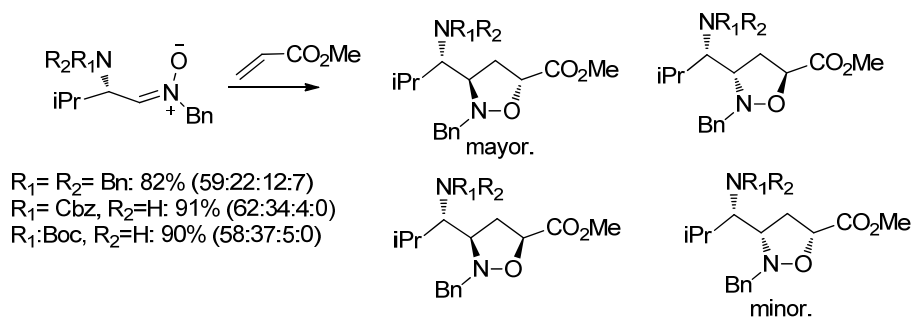
<sup>17</sup> U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Procopio, A. Rescina, G. Romeo, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1893.

Saito y col. prepararon la nitrona quiral **E**<sup>18</sup>, derivada del ácido tartárico, y estudiaron su reacción con crotonato de metilo (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

Fisera a partir de nitronas quirales derivadas de la L-valina (**F**) y el acrilato de metilo (Esquema 4.9),<sup>19</sup> intento desarrollar una ruta sencilla para la síntesis ácidos β,γ-diamino sustituidos en γ. La estereoselectividad de la cicloadición depende del volumen estérico de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> de la nitrona (**F**) y las condiciones de reacción.



Esquema 4.9

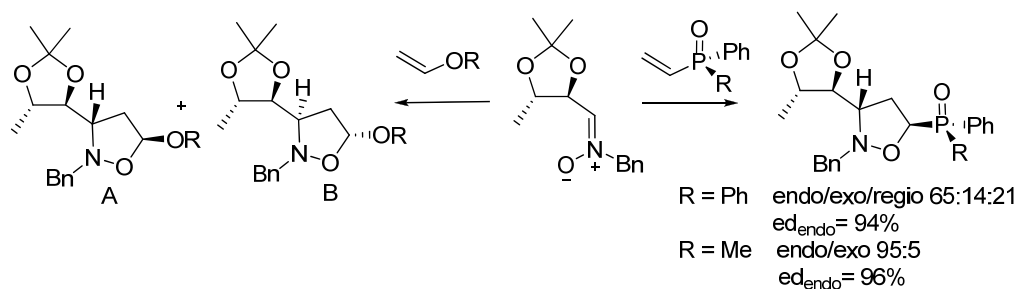
La nitrona **G**, derivada de gliceraldehído, ha sido muy utilizada como dipolo. Los resultados descritos por Brandi con óxidos de vinilfosfina<sup>20</sup> se indican en el Esquema 4.10. De-Shong utilizando el racemato de la nitrona **B** estudia las cicloadiciones con

<sup>18</sup> S. Saito, T. Ishikawa, N. Kishimoto, T. Kohara, T. Moriwake, *Synlett*, **1994**, 282.

<sup>19</sup> I. Blanarikova-Hlobilova, Z. Kubanova, L. Fisera, M. K. Cyranski, P. Salanski, J. Jurczak, N. Pronayova, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3333.

<sup>20</sup> (a) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1063. (b) A. Goti, S. Cicchi, A. Brandi, K. M. Pitrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1371

éteres y ésteres vinílicos,<sup>21</sup> esta y otras nitronas muy similares se han empleado en con crotonato de metilo<sup>22</sup> y con otros dipolarófilos.<sup>23</sup>



Esquema 4.10

Las nitronas **D E** e **I** se han estudiado con esteres acrílicos y crotónico.<sup>24</sup> La estereoselectividad con el crotonato bencílico fue mala ya que se obtienen los cuatro diastereoisómeros posibles. En cambio la nitrona **I** que se obtiene *in situ* por adición de la oxima de la ribosa al acrilato metilo,<sup>24a</sup> con el acrilato de metilo dio dos estereoisómeros.

Las nitronas derivadas o conectadas a hidratos de carbono han demostrado ser particularmente útiles para la síntesis estereoselectiva de carbociclos y heterociclos complejos.<sup>25</sup> En 2002, Osborn y col. publicaron una revisión en la que se detallan las síntesis de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de este tipo de nitronas.<sup>26</sup> Con el

<sup>21</sup> P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598.

<sup>22</sup> M. J. Fray, R. H. Jones, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2753.

<sup>23</sup> a) P. Merino, J. A. Mates, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, D. Iannazzo, R. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173, b) M. Shindo, K. Itoh, K. Ohtsuki, C. Tsuchiya, K. Shishido, *Synthesis* **2003**, *9*, 1441. c) M. G. Saita, U. Chiacchio, D. Iannazzo, A. Corsaro, P. Merino, A. Piperno, T. Previtera, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Nucleosides Nucleotides* **2003**, *22*, 739 (d) U. Chiacchio, L. Borrello, D. Iannazzo, P. Merino, A. Piperno, A. Rescifina, B. Richichi, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2419.

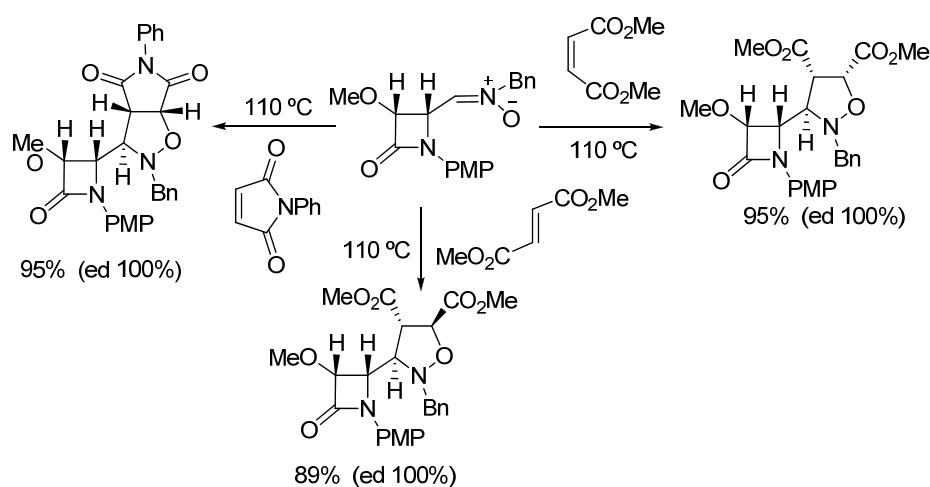
<sup>24</sup> (a) M. Yokoyama, K. Sujino, M. Irie, N. Yamazaki, T. Hiyama, N. Yamada, H. Togo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2801. (b) T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda, *Heterocycles*, **1987**, *25*, 241. (c) Y. Ito, Y. Kimura, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3337.

<sup>25</sup> a) N. S. Karanjule, S. D. Markad, T. Sharma, S. G. Sabharwal, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1356. b) M. I. Torres-Sanchez, P. Borrachero, F. Cabrera-Escribano, M. Gomez-Guillen, M. Angulo-Alvarez, M. J. Dianeze, M. D. Estrada, A. Lopez-Castro, S. Perez-Garrido, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3897. c) P. Borrachero, F. Cabrera-Escribano, M. J. Dianeze, M. D. Estrada, M. Gomez-Guillen, A. L. Castro, S. Perez-Garrido, M. I. Torres, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2025. d) A. M. G. Silva, A. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, D. Perrone, A. Dondoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 603. e) S. Torrente, B. Noya, V. Branchadell, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4772.

<sup>26</sup> H. M. I. Osborn, N. Gemmell, L. M. Harwood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2419.

objetivo de desarrollar una ruta sencilla para la síntesis de trihidroxiladas pirrolicidinas que mostraban actividad antiviral, Fisera y col. llevaron a cabo la síntesis de la nitrona derivada de D-eritrosa (**H**) y D-treosa, su cicloadición 1,3-dipolar al acrilato de metilo,<sup>27</sup> (la cual fue completamente regioselectiva y conduce a las correspondientes isoxazolidinas 3,5-disustituidas con buenos rendimientos), y la ruptura del enlace N-O de los aductos.

Alcaide y col. describieron la preparación de nitronas quirales del tipo K, por reacción de los correspondientes aldehídos con la bencil o metilhidroxilamina, y la regio- y estereoselectividad de sus reacciones de cicloadición con fumarato, maleato, o N-fenilmaleimida (Esquema 4.11).<sup>28</sup>



Esquema 4.11

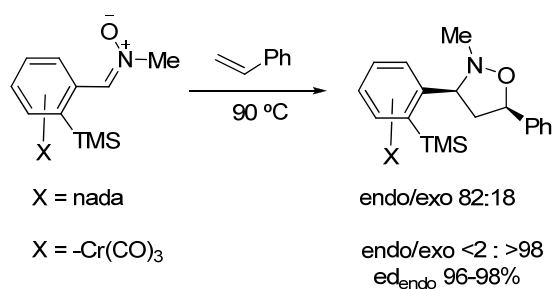
La estereoselectividad de la reacción fue altamente dependiente del volumen del sustituyente en el Nitrógeno de la nitrona, obteniéndose solo un diastereoisómero con nitronas N-bencil sustituidas, mientras que las nitronas derivadas de la metilhidroxilamina condujeron a mezclas de diastereoisómeros.

<sup>27</sup> a) J. Kuban, A. Kolarovic, L. Fisera, V. Jäger, O. Humpa, N. Pronayova, P. Ertl, *Synlett* **2001**, 1862. b) J. Kuban, A. Kolarovic, L. Fisera, V. Jäger, O. Humpa, N. Pronayova, P. Ertl, *Synlett* **2001**, 1866

<sup>28</sup> B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, C. Pardo, E. Saez, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7004.



Mukai y col. han obtenido la nitrona quiral indicada en el Esquema 4.12 en la resto tricarbonilcromo protege eficazmente una cara de la nitrona y estudiado sus reacciones 1,3-dipolares con diversos alquenos, que transcurren con una alta diastereoselectividad facial.<sup>29</sup> Los resultados obtenidos con el estireno con la nitrona quiral metálica y la no metálica (X = nada) se indican en el Esquema 4.12, en el que puede observarse como varía la selectividad endo/exo con la presencia del tricarbonilcromo.



Esquema 4.12

### Nitronas cíclicas quirales<sup>30</sup>

La estructura cíclica de una nitrona hace que presente conformaciones más rígidas que las de las acíclicas, lo que generalmente conlleva una discriminación más eficaz de las caras de la nitrona. Además, se evita la posible interconversión E/Z alrededor del enlace C=N. El primer ejemplo de una nitrona cíclica ópticamente activa en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar fue descrito por Vasella y col.<sup>31</sup> en 1985 y posteriormente un número considerable de ellas han sido publicadas.<sup>32,33,6</sup> Las más

<sup>29</sup> (a) C. Mukai, I. J. Kim, W. J. Cho, M. Kido, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2495. (b) C. Mukai, W. J. Cho, I. J. Kim, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6893.

<sup>30</sup> J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis* **2007**, 485 y referencias citadas.

<sup>31</sup> B. Bernet, E. Krawczyk, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 2299.

<sup>32</sup> (a) T. Ishikawa, Y. Tajima, M. Fukui, S. Saito, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1863. (b) O. Tamura, K. Gotanda, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1861. (c) N. Katagiri, M. Okada, C. Kaneko, T. Furuya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1801. (d) T. Berranger, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5523. (e) W. Oppolzer, J. Deerberg, O. Tamura, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 554. (f) A. E. McCraig, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3939. (g) M. Closa, P. De March, M. Figueredo, J. Font, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1031.

numerosas son las de cinco miembros, que han sido extensamente estudiadas con un gran número de dipolarófilos,<sup>34</sup> a continuación las de 6 y tan solo hay descritas un par de ejemplos de nitronas de cuatro y siete miembros, respectivamente. Las que tienen anillos de cuatro miembros no tienen interés preparativo, pero la nitrona de anillo de siete miembros indicada en la Figura 4.4 ha sido utilizada como un intermedio clave en la síntesis de la (+)-sparteina.

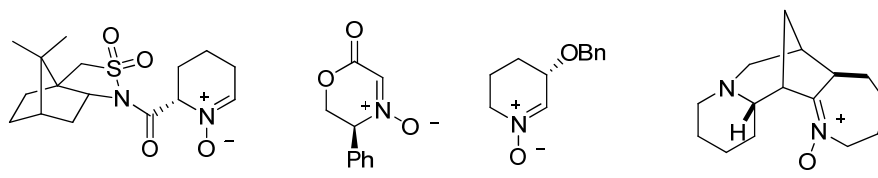


Figura 4.4

Las nitronas cíclicas dan generalmente estereoselectividades mayores que las acíclicas y han sido muy utilizadas en síntesis asimétricas, sobre todo las de cinco miembros. Ejemplos de nitronas cíclicas quirales de 5 miembros descritas se indican en la Figura 4.5.

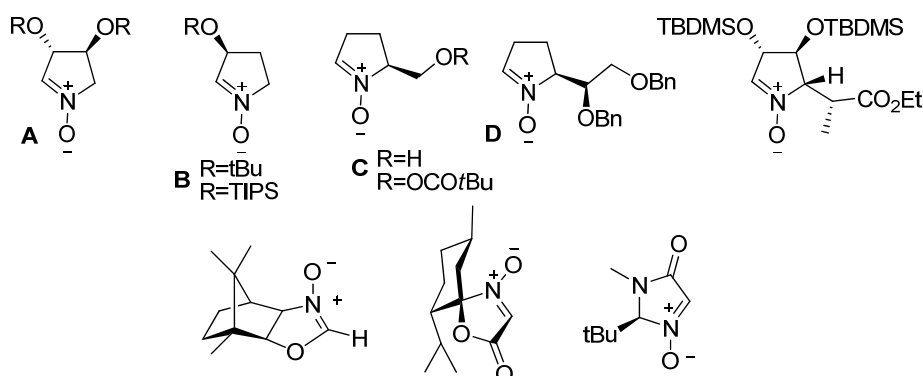


Figura 4.5

<sup>33</sup> a) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, R. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806. (b) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, M. Koprowski, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1315. (c) A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, S. Picasso, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659. (d) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743. (e) S. Cicchi, I. Ho"ld, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5274. (f) S. Cicchi, S. Crea, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 293.

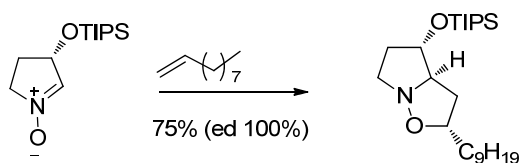
<sup>34</sup> (a) D. Socha, M. Jurczak, J. Frelek, A. Klimek, J. Rabiczko, Z. Urbanczyk-Lipkowska, K. Suwinska, M. Chmielewski, F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3163. (b) D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 315. (c) F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315. (d) F. Pisaneschi, F. M. Cordero, A. Brandi, *Synlett* **2003**, 1889.

Los métodos de síntesis de las nitronas cíclicas quirales se encuentran recogidos en el trabajo de revisión de la referencia.<sup>30</sup>

Brandi y col. estudiaron nitronas derivadas del ácido L-tartárico (**A**),<sup>33</sup> en cicloadiciones 1,3-dipolares al metilenciclopropano, a temperatura ambiente, que dieron lugar a un regioisómero con un rendimiento del 75% y exceso diastereoisomérico del 82%. Este tipo de nitronas se han utilizado con éxito en la síntesis de indolicidinas hidroxiladas ópticamente activas.

Las nitronas **B** y **C**, sintetizadas a partir de ácido L-málico y L-prolinol respectivamente, en cicloadiciones 1,3-dipolares con distintos alquenos mostraron diastereoselectividad facial moderada ó excelente.<sup>32g,33d,f</sup>

Nagasawa y col. en el 2002, llevaron a cabo la primera síntesis total de la crambescidina 359, un alcaloide de guanidina biológicamente activo, empleando una cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **B** (R=H) y (2*R*)-2-terc-butildimetilsililoxi-6-hepteno, dando estereoselectivamente la isoxazolidina correspondientes como único diastereoisómero en 67% de rendimiento.<sup>35</sup> La reacción de la nitrona **B** (R=TIPS) con el 1-undeceno (Esquema 4.13)<sup>36</sup> fue el paso clave en la síntesis total de (+)-batzelladina A y (-) batzelladina-D.



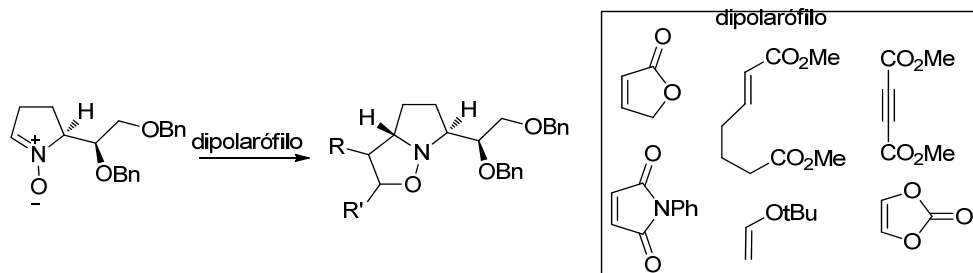
Esquema 4.13

Figueredo y col describe las reacciones de las nitronas **D** y **C** (R=H) con varios dipolarófilos (Esquema 4.14) y con la **D**, excepto con el carbonato observaron selectividades facial y endo/exo son altas. También este grupo preparó enantiopuros 1-

<sup>35</sup> K. Nagasawa, A. Georgieva, H. Koshino, T. Nakata, T. Kita, Y. Hashimoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 177.

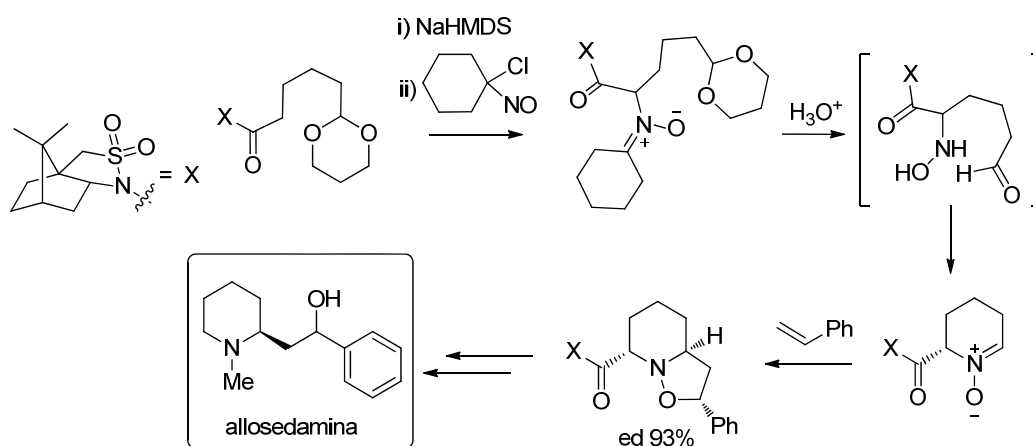
<sup>36</sup> (a) J. Shimokawa, K. Shirai, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1559. (b) J. Shimokawa, T. Ishiwata, K. Shirai, H. Koshino, A. Tanatani, T. Nakata, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6878.

azabíclico[5.3.0]decano útiles intermediarios para la síntesis de diferentes alcaloides *Stemona*.<sup>37</sup>



Esquema 4.14

Los N-óxidos de 3,4,5,6-tetrahidropiridinas (nitronas cíclicas de anillos de 6 miembros) sustituidas en posiciones 2 y 3<sup>39b,c</sup> quirales han sido estudiadas en su reacción de cicloadición 1,3-dipolar. La preparación de la sustituida en posición 2 enantioméricamente pura, la realizó Oppolzer en 1994 utilizando su conocida sultama como auxiliar quiral,<sup>38b</sup> según se indica en el Esquema 4.15. El aducto de esta nitrona con estireno, que se obtiene con un exceso diastereoisomérico del 93%,<sup>29a</sup> en dos etapas conduce a la (-)-*Allosedamina* con un rendimiento global del 21%.



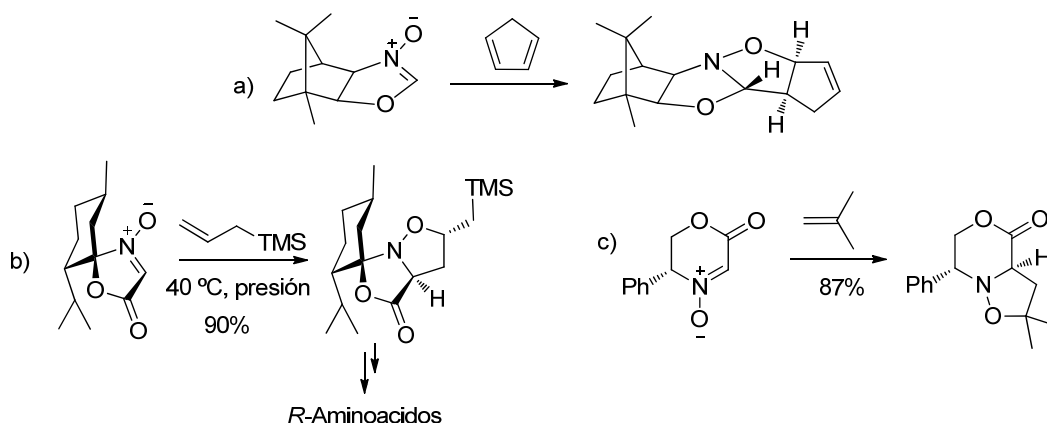
Esquema 4.15

<sup>37</sup> R. Alibés, P. Blanco, E. Casas, M. Closa, P. de March, P. M. Figueredo, J. Font, E. Sanfeliu, A. Alvarez-Larena, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3157.

<sup>38</sup> (a) B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293. (b) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.

En 2004, Baldwin y Long describieron la cicloadición de la nitrona quiral derivada de la imidazolona (H) con una variedad de alquenos, dando las isoxazolidinas con altos rendimientos y con una alta exoselectividad.<sup>39a</sup>

También se han descrito nitronas cíclicas quirales con anillos de cinco y seis eslabones con un átomo de oxígeno en el anillo (Esquema 4.16) proporcionando una excelente selectividad en cicloadiciones 1,3-dipolares con alquenos,<sup>40,32b,41</sup> en el Esquema 4.16 se indica un ejemplo para cada una de ellas en las que el aducto indicado se obtiene como único isómero.



Esquema 4.16

Langlois y col. emplearon la nitrona del Esquema 4.16a en la síntesis de (-)-Carbovir, un agente potencial en el tratamiento de SIDA.<sup>32d,42</sup>

<sup>39</sup> a) S. W. Baldwin, A. Long, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1653. 44. (b) A. Ashoorzadeh, V. Caprio, *Synlett* **2005**, 346. (c) H. Ooi, A. Urushibara, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2001**, 3, 953.

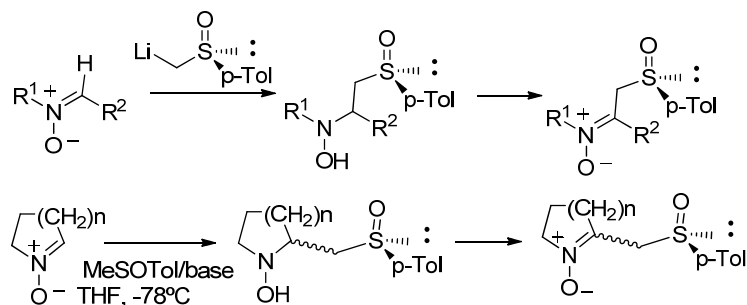
<sup>40</sup> a) S. Collon, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3566. b) A. Voituriez, J. Moulinas, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Synthesis* **2003**, 1419.

<sup>41</sup> d) Long, S. W. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5343.

<sup>42</sup> Langlois, Y.; Pouilhes, A.; Kouklovsky, C.; Morelli, J.-F.; Haudrechy, A.; Kobayakawa, M.; Andre-Berres, C.; Berranger, T.; Dirat, O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, 105, 639.

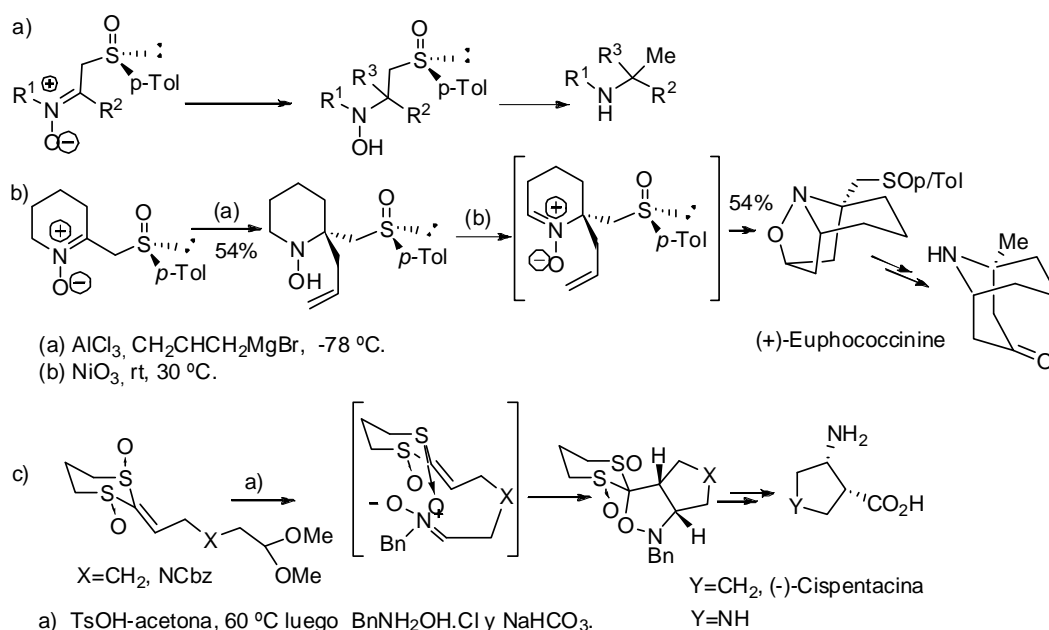
**Nitronas homquirales portadoras de grupos sulfinilo.**

En la bibliografía solo existen tres trabajos en los que se tratan reacciones con sulfinil nitronas enantioméricamente puras.<sup>43</sup> Se han preparado β-sulfinil nitronas enantiopuras a partir de nitronas simples como se indica en el Esquema 4.17.

**Esquema 4.17**

Las β-sulfinil nitronas enantiopuras que se han aislado se han utilizado para la preparación de aminas secundarias (Esquema 4.18 a). Las sulfinil nitronas que dan lugar a cicloadiciones intramoleculares no fueron aisladas y a partir de sus aductos se obtuvieron el alcaloide (+)-eufococinina y los aminoácidos (+)- y (-)-cispentacina, (Esquema 4.18 b y c ).

<sup>43</sup> a) Murahashi, S.; Sun, J.; Kurosawa, H.; Imada, Y. *Heterocycles* **2000**, 52, 557. b) V. K. Aggarwal, S. J. Roseblade, J. K. Barrell, R. Alexander, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1227. c) Aggarwal, V. K.; Roseblade, S.; Alexander, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 684.



Esquema 4.18

## 1.2. Objetivos

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha puesto de manifiesto el importante papel del grupo *p*-tolilsulfinilo en la reactividad de los dipolarófilos y la estereoselectividad de las cicloadiciones [3+2] a vinilsulfóxidos.<sup>44,45</sup> Sin embargo, en

<sup>44</sup> Los efectos del grupo sulfinilo en el dipolarófilo se han determinado con los dipolos siguientes Diazoalcanos: a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1943. b) J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3173. c) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6522. d) J. L. García Ruano, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8942. e) D. Cruz, F. Yuste, M. R. Martín, A. Tito, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3820. Óxidos de nitrilo: f) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín *Tetrahedron* **1999**, 55, 14491. g) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, M. R. Martín *Synlett* **2002**, 73. Nitronas: h) J. L. García Ruano, I. Andrés, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4653. i) J. L. García Ruano, I. Andrés, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8825. Iluros de carbonilo: j) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, A. Nuñez, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6536. Iluros de azometino: k) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981. l) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013. m) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8484. n) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, A. M. Martín-Castro *J. Org. Chem.* **2011**, 776, 8484. Alenoatos y sulfonilalenos o) J. L. García Ruano, A. Nuñez, M. R. Martín, A. Fraile, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9366. p) A. Nuñez, M. R. Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5443.

nuestro conocimiento solo se han descrito las cicloadiciones intramoleculares con las sulfinil nitronas indicadas en el Esquema 4.18.

Teniendo en cuenta los efectos beneficiosos que el grupo sulfinilo en el dipolarófilo ejerce en las cicloadiciones [3+2] asimétricas y que no existe ningún antecedente de cicloadiciones intermoleculares con sulfinil 1,3-dipolos, nos propusimos en esta Memoria los siguientes objetivos:

I.- La preparación de 1,3-dipolos enantiopuros portadores de grupos *p*-tolilsulfinilo como auxiliar quiral.

II.- Determinar el efecto del grupo sulfinilo en el dipolo en las reacciones las cicloadiciones [3+2] de los sulfinil dipolos con dipolarófilos proquirales.

Para lograr el primer objetivo lo primero que debemos hacer es la síntesis de los sulfinil 1,3-dipolos o precursores de dipolos. Por ser las nitronas uno de los más estables 1,3-dipolos decidimos comenzar con ellas. Aunque los datos descritos indican que las mayores estereoselectividades se logran con nitronas quirales cíclicas, teniendo en cuenta los éxitos cosechados por nuestro grupo de investigación y otros en la 1,4-inducción asimétrica en adiciones de nucleófilas sobre (S)-2-*p*-tolilsulfinilarilaldehidos, e iminas<sup>46</sup>, nos propusimos la síntesis de *o*-arilsulfinil nitronas (Figura 4.6). Estas podrían obtenerse fácilmente en un solo paso por condensación del aldehído<sup>45f,47</sup> con hidroxilaminas; y dar en las cicloadiciones buenas estereoselectividades, ya que la aproximación del dipolarófilo por la cara que soporta el tolilo debe estar impedida.

---

<sup>45</sup> J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín-Castro, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Toru, T. and Bolm, C. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2008**, pp. 55.

<sup>46</sup> a) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, M. G. Tocco, S. Florio, V. Capriati, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1581. (b) A. Novodomska, M. Dudicova, F. R. Leroux, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1628. (c) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, I. Alonso, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5994. (d) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cardenas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1963. (e) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2005**, 180, 1443. (f) S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8469.

<sup>47</sup> J.L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1963



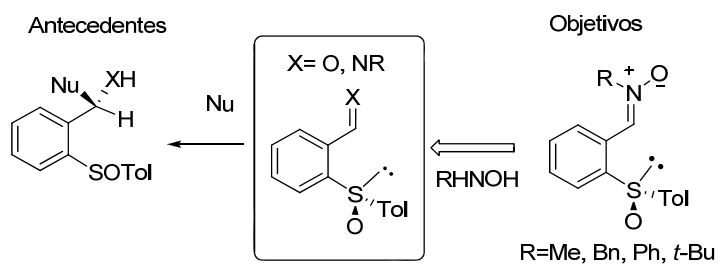
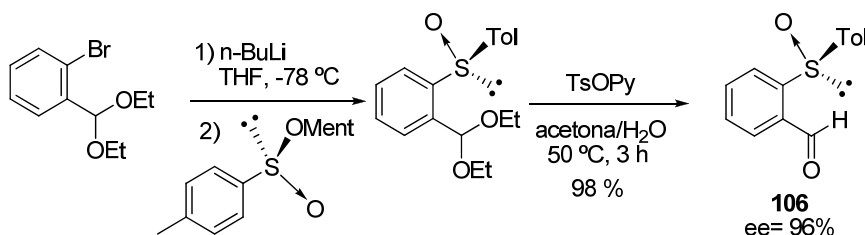


Figura 4.6

Para lograr el segundo objetivo, una vez preparadas las nitronas quirales llevaremos a cabo el estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares con dipolarófilos proquirales de distinto tipo.

## 2. Síntesis de sulfinil nitronas.

El aldehído de partida **106** fue obtenido por Toru,<sup>46f</sup> a partir del comercialmente disponible 1-bromo-2-(dietoximetil)benceno, por la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 4.19. Posteriormente nuestro grupo de trabajo obtuvo el aldehído **106** sustituyendo en la etapa de hidrólisis el ácido sulfúrico utilizado por Toru por el *p*-toluensulfonato de piridinio, con el cual la racemización en el azufre no se produce tan fácilmente.

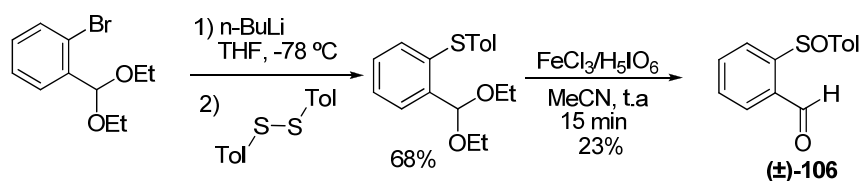


Esquema 4.19

Nosotros realizamos la síntesis del aldehído **106** a partir del bromoacetal según se indica en el Esquema 4.19.<sup>48</sup> El aldehído **106** se obtiene con un 98% de rendimiento. Este eficiente protocolo permite la síntesis del aldehído deseado con exceso enantiomérico del 96% incluso a escala de gramos.

La síntesis del aldehído **106** racémico se llevó a cabo también a partir del bromoacetal por intercambio bromo/Li y posterior reacción con *p*-tolildisulfuro. El sulfinilaldehído racémico se obtuvo por oxidación del tioéter a sulfóxido con ácido periódico catalizada por FeCl<sub>3</sub>, etapa en la que además se hidroliza el acetal (Esquema 4.20)

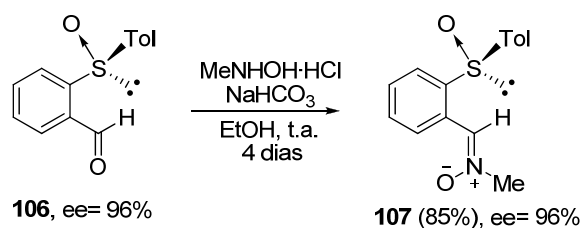
<sup>48</sup> La preparación de *p*-toluenosulfonato de mentilo esta detallada en el Capítulo II de esta Memoria.



Esquema 4.20

Para disponer de sulfinilnitronas con grupos de distinto volumen y naturaleza en el nitrógeno nos propusimos la síntesis de las N-metil, N-bencil-, N-fenil- y la N-*t*-butilsulfinilnitronas **107**, **108**, **109** y **110**, respectivamente. La nitrona **108** se preparó por presentar en el nitrógeno un grupo fácil de eliminar tras la cicloadición. Las nitronas **109** y **110** se prepararon para ver si se observaba con estas nitronas una reactividad menor que la de **107** frente a un dipolo determinado y si la selectividad de la cicloadición dependía del volumen del sustituyente sobre el N de la nitrona.

La síntesis de la sulfinilnitrona **107** se realizó con éxito por condensación directa entre el sulfinilbenzaldehído **106** con el clorhidrato de la N-metilhidroxilamina en presencia de base y un agente desecante (tamiz molecular o  $\text{MgSO}_4$ ).



Esquema 4.21

La nitrona **107** se obtiene en las condiciones indicadas en el Esquema 4.21 con un 85% de rendimiento después de su purificación por cromatografía en columna. La pureza óptica de la nitrona se determinó por HPLC con columna de fase quiral comprobando que ésta no disminuye con respecto al aldehído de partida. Además pudieron obtenerse monocristales de la nitrona que analizados por difracción de rayos X (Figura 4.7). Aunque la conformación de la nitrona no tiene por qué ser la misma en estado cristalino que en disolución, la estructura obtenida nos pareció esperanzadora, ya que se aprecia que la cara superior de la nitrona está supuestamente bloqueada por el anillo aromático del grupo sulfinilo.

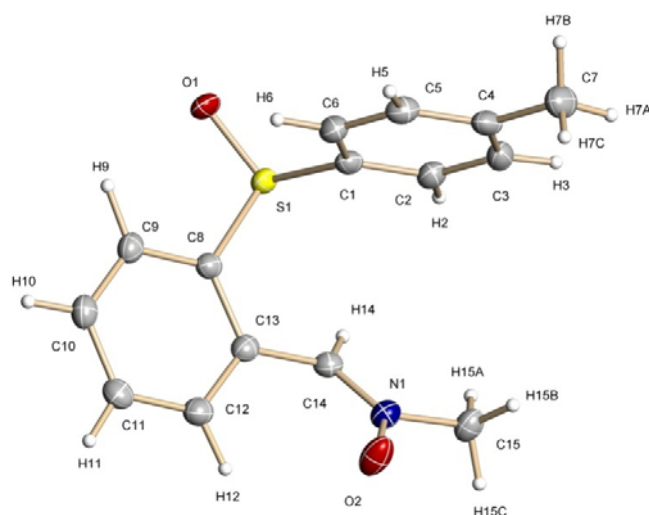


Figura 4.7

A temperatura ambiente la condensación de la bencilhidroxilamina con el aldehído **106** da N-bencilnitrona **108** (Figura 4.8) con rendimiento casi cuantitativo en tan solo 24 horas. Sin embargo, por este método la facilidad y los rendimientos con que se obtienen las N-fenil y N-*terc*-butil nitronas **109** y **110** es muy inferior al de nitronas **107** y **108**. A temperatura ambiente después de días de reacción con la N-fenilhidroxilamina se observó muy baja conversión del aldehído **106** a la nitrona (37%, 2 días), y una conversión prácticamente nula con la N-*terc*-Butilhidroxilamina (< 10%. 4 días). Esta menor reactividad, la cual atribuimos a la presencia de grupos voluminosos en el nitrógeno de la hidroxilamina, nos llevó a aumentar la temperatura de reacción a 50 °C. La nitrona N-Ph **109** se aisló por cromatografía en columna con un 65% de rendimiento después de 24 horas de reacción. La nitrona **110** se pudo aislar con un 10% de rendimiento después de tres días de reacción a 50 °C, pudiendo recuperarse gran parte del aldehído **106** de la mezcla de reacción.

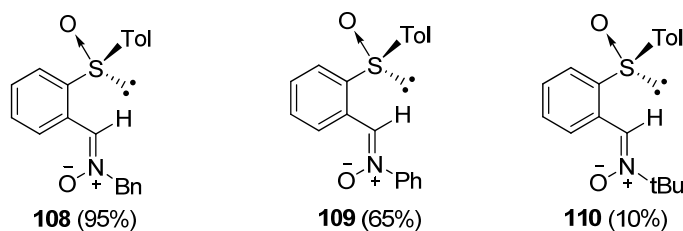


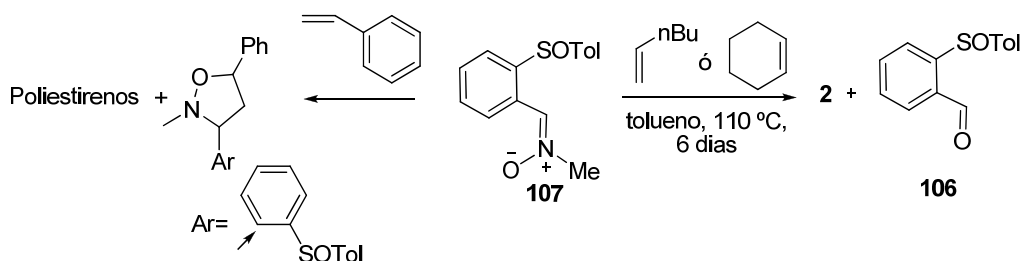
Figura 4.8

## 2.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares de $\alpha$ -2-(p-tolilsulfinil)fenilnitronas.

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas a C=C pertenecen al tipo II de la clasificación de Sustmann. Por tanto, las nitronas son capaces de reaccionar con alquenos ricos en electrones, deficientes en electrones y no activados. Por lo que con la nitrona **107**, que es de esperar sea la más reactiva, comenzamos a estudiar las cicloadiciones a este tipo de nitronas a dipolarófilos proquirales que se han clasificado en tres grupos. El primero lo componen los alquenos con grupos alquilo (ciclohexeno, hexeno), arilo (estireno) y OR (etil vinil éter). El segundo grupo son olefinas deficientes en electrones mono activadas (butenona), y por último se tratarán las olefinas con dos grupos electrón atrayentes en el mismo carbono (alquilidenmalonatos y gem-disulfoniletileno).

### 2.1.1. Reacciones con dipolarófilos no activados y ricos en electrones.

En los crudos de reacción de la nitrona **107** con cuatro veces la cantidad equimolecular de ciclohexeno y 1-hexeno, después de 6 días a reflujo en tolueno, no se observaron indicios de formación de isoxazolidinas. Únicamente se observan por  $^1\text{H}$ RMN las señales correspondientes a la nitrona **107** (80-90%) y al aldehído **106** (10-20%) procedente de la hidrólisis de la nitrona (Esquema 4.22).

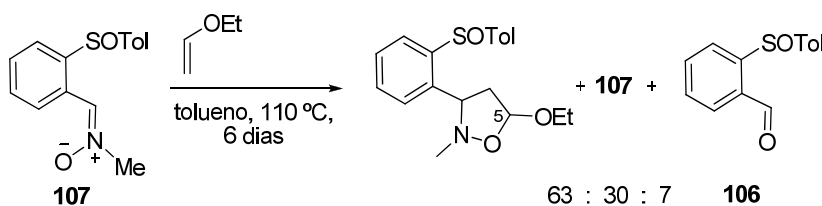


Esquema 4.22

Sin embargo, la nitrona **107** con un exceso de estireno a reflujo de tolueno, da lugar a un crudo de reacción en el que por  $^1\text{H}$  RMN no se observan las señales correspondientes a la nitrona **107** y se observan señales que sugieren la presencia de isoxazolidinas (más de 2) y polímeros del estireno, los cuales son los compuestos

mayoritarios en la mezcla de la mezcla y desafortunadamente no pudieron separarse de las posibles isoxazolidinas por cromatografía en columna.

De la reacción de la nitrona **107** con exceso de etil vinil éter (4 eq.) después de 6 días a reflujo de tolueno se detectó no se pudo aislar ningún aducto. Por  $^1\text{HRMN}$  se observa la presencia del al menos dos isoxazolidinas (señales con multiplicidad dd a mas de 5 ppm del H en C-5) en proporción 3:1 y la nitrona inicial y el aldehído **106** (proporción isoxazolidinas/nitrona/aldehído 63:30:7) (Esquema 4.23).

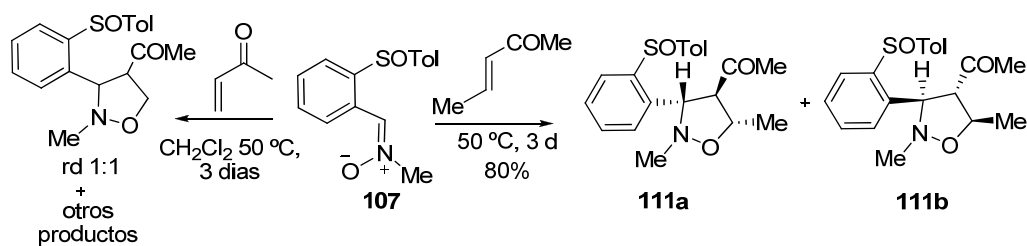


Esquema 4.23

Al observar una cantidad tan significativa del aldehído creímos conveniente disminuir la temperatura de la reacción del Esquema 4.23 a 50 °C, y después de varios días se obtiene un crudo donde se aprecia una bajísima conversión de la nitrona **107**, tanto al aldehído **106** como a los posibles cicloaductos.

### 2.1.2. Reacciones con dipolarófilos deficientes en electrones monoactivados.

La reacción de la nitrona **107** con un exceso de metil vinil cetona a 50 °C durante tres días dio lugar a una mezcla de reacción en la que se identifica, por  $^1\text{HRMN}$ , la al menos dos isoxazolidinas en proporción 1:1, además de otros subproductos de dimerización o polimerización de la metil vinil cetona (Esquema 4.24).



Esquema 4.24

Lamentablemente las isoxazolidinas no pudieron separarse de subproductos presentes en la mezcla de reacción.

Decidimos llevar a cabo la reacción de **107** con la 3-penten-2-ona, la cual tiene mucho menos tendencia a polimerizar que la metil vinil cetona por ser una enona  $\beta$ -sustituída. Después de 3 días a reflujo de tolueno la reacción de **107** con 3-penten-2-ona, es completa y da lugar a las isoxazolidinas **111a** y **111b** muy mayoritarias en la mezcla de reacción y en similar proporción y una cantidad significativa de aldehído **106**. Teniendo en cuenta que a temperaturas de 50 °C se evita la hidrólisis de la nitrona al aldehído **106**, lo cual se había observado en anteriores ensayos. Llevamos a cabo la reacción a 50 °C y después de 14 días se alcanza la conversión total de la nitrona y la cantidad de aldehído formada es pequeña. Para disminuir los tiempos de reacción y la formación del aldehído **106**, llevamos a cabo la reacción de la nitrona **107** y la 3-penten-2-ona, a 50 °C sin disolvente y utilizando un gran exceso de dipolarófilo, obteniendo en tres días las isoxazolidinas **111a** y **111b** en proporción 1:1 y una mínima cantidad de aldehído **106**. Las isoxazolidinas se pudieron separar y aislar con un 80 % de rendimiento combinado (Esquema 4.24).

La estereoquímica relativa de las isoxazolidinas fue determinada por experimento NOESY de ambos compuestos **111a** y **111b** (Figura 4.9). La estereoquímica relativa de los sustituyentes  $C_3$  y  $C_4$  se determinó por un intenso NOE entre el protón en  $H_3$  y el Me del grupo acetilo. La esperada disposición trans de los sustituyentes en  $C_4$  y  $C_5$  (procedentes de la enona) se determina por los picos cruzados en el NOESY (y no en el COSY) entre  $H_4$  y Me en  $C_5$  y se confirma por el débil NOE entre los protones  $H_4$  y  $H_5$  a pesar de ser vecinales.

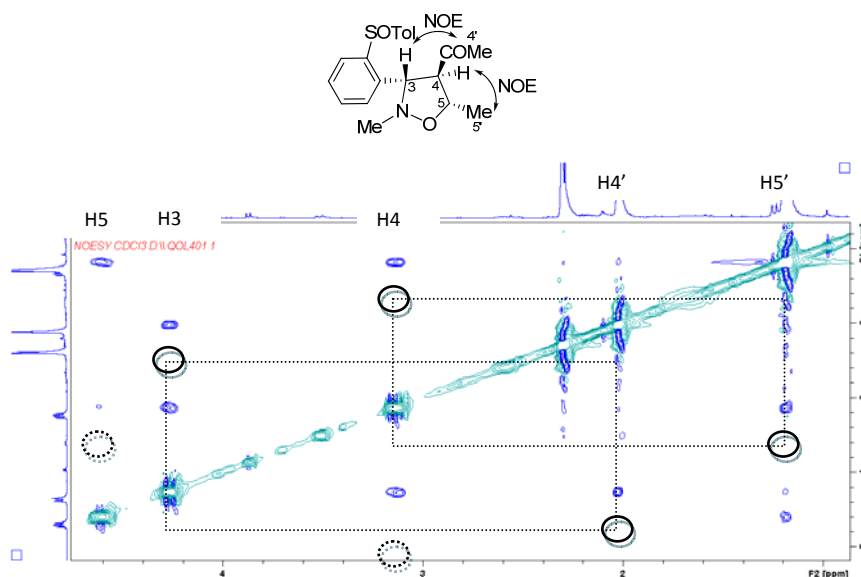
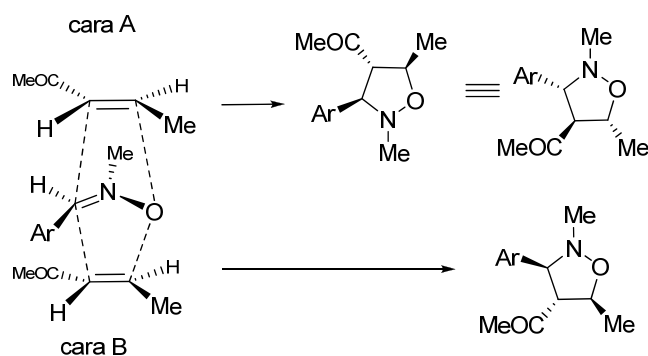


Figura 4.9

Aunque no hemos podido asignar la configuración absoluta de cada compuesto, estos son el resultado de la aproximación endo (respecto del grupo COMe) por ambas caras A y B de la nitrona (Esquema 4.25).



Esquema 4.25

Las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas representadas en la Esquema 4.10 con la nitrona **107** a 50 °C no dieron lugar isoxazolidinas con rendimientos aceptables, observándose en todos los casos los reactivos inalterados. La ciclopentenona, a reflujo de tolueno, si dio lugar a posibles cicloadductos con bajo rendimiento.



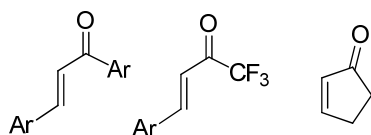
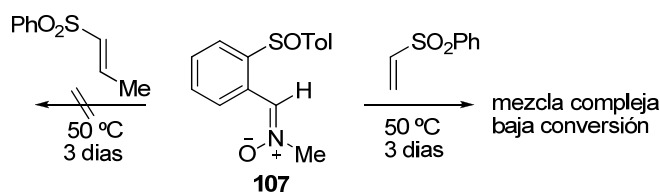


Figura 4.10

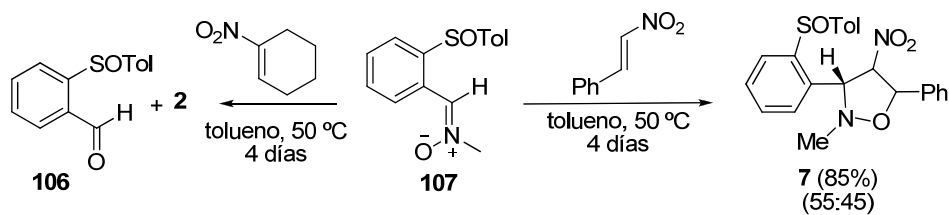
Una vez estudiado el comportamiento de la nitrona **107** con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas continuamos explorando la reactividad y selectividad de la nitrona **107** con dipolarófilos monoactivados con otros grupos electrón atrayentes como sulfonas o grupos nitro.

La reacción de **107** con dos equivalentes de fenil vinil sulfona a 50 °C durante tres días dio lugar a una mezcla de reacción en la cual se observa, por  $^1\text{HRMN}$ , una proporción pequeña de posibles cicloaductos además de las señales correspondientes a los reactivos iniciales (nitrona y fenil vinil sulfona). Sin embargo, la vinil sulfona sustituida en posición  $\beta$  resultó completamente inerte ante la nitrona **107** en similares condiciones de reacción.



Esquema 4.26

La reacción de la nitrona **107** con 4 equivalentes de  $\beta$ -nitroestireno en tolueno a 50 °C durante 4 días da lugar a un crudo de reacción compuesto principalmente por dos isoxazolidinas **112** (en proporción 55:45) (Esquema 4.27) y donde no se observa la nitrona de partida. Aunque las isoxazolidinas se purifican por cromatografía en columna, obteniendo una mezcla diastereoisomérica con un 85% de rendimiento, desafortunadamente no pudieron separarse.



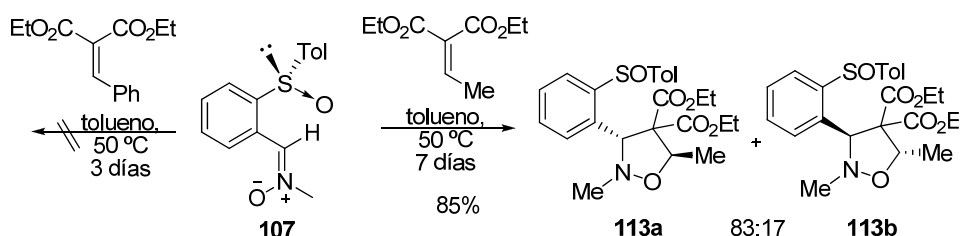
Esquema 4.27

En contraste con la aceptable reactividad de **107** frente al nitro estireno, con el 1-nitrociclohexeno en tolueno a 50 °C la conversión a las posibles isoxazolidinas fue bajísima. Además de la nitrona de partida, en el crudo de reacción se observa una cantidad significativa de aldehído **106** (Esquema 4.27).

### 2.1.3. Reacciones con dipolarófilos diactivados.

Para completar nuestro estudio de dipolarófilos, se probó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **107** con diferentes olefinas gem-diactivadas. En la bibliografía se recogen escasos ejemplos de cicloadiciones de nitronas con alquilidenmalonatos como dipolarófilos.

En primer lugar se probaron las reacciones de la nitrona **107** con benciliden- y etilidenmalonato de dietilo en tolueno a 50 °C durante varios días (Esquema 4.28). Con el primero después de 3 días no se obtuvieron los cicloaductos. Sin embargo, la reacción del etilidenmalonato de dietilo dio lugar, después de 7 días, a dos isoxazolidinas **113a** y **113b** en proporción 83:17, las cuales se aíslan por cromatografía en columna con un rendimiento combinado del 85%.



Esquema 4.28

Con el fin de acortar el tiempo de reacción y mejorar la diastereoselectividad de la misma, la llevamos a cabo la reacción en las condiciones indicadas en la Tabla 4.1. La reacción a reflujo de tolueno es sensiblemente más rápida, y a 50 °C no existe a penas diferencia al utilizar tolueno o diclorometano como disolvente.

Tabla 4.1. Reacción de la sulfinil nitrona **107** con etilidenmalonato de dietilo

entrada	Disolv.	Tª	tiempo	Conv %	r.d.
1	tolueno	110	22 h	63	80 : 20
2	tolueno	50	3 días	77	80 : 20
3	tolueno	50	7 días	100 (85%)	83 : 17
4	DCM	50	5 días	90	83 : 17

La configuración de la isoxazolidina mayoritaria **113a** se ha determinado inequívocamente por difracción de rayos X (Figura 4.11).

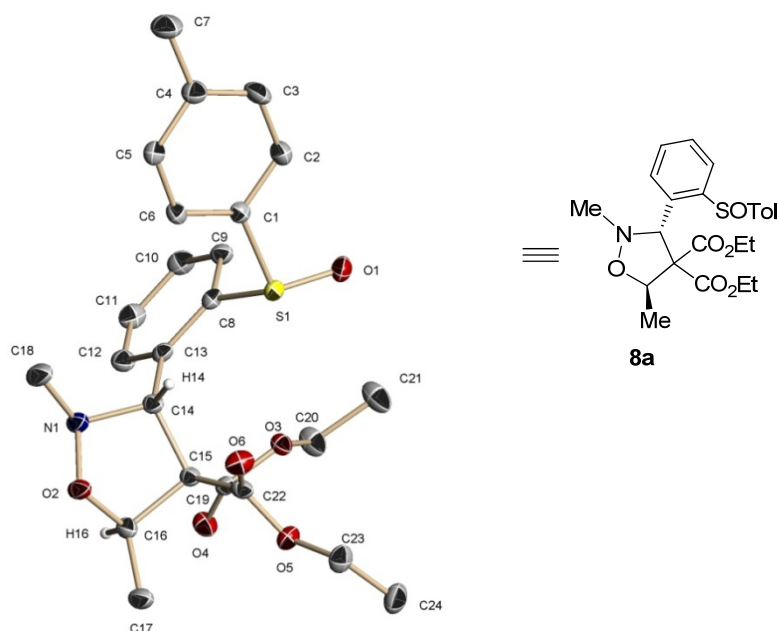


Figura 4.11

La estereoquímica trans de los grupos arilo en C<sub>3</sub> y metilo en C<sub>5</sub> en la isoxazolidina **113b** (cicloadducto minoritario) se determinó por experimento NOESY por los picos cruzados entre el protón en C<sub>3</sub> y los protones del grupo metilo en C<sub>5</sub> que indican que ambos se disponen hacia la misma cara del anillo de isoxazolidina (Figura 4.12). Como la estereoquímica relativa de los carbonos del anillo de isoxazolidina es la misma en los dos aductos obtenidos y conocemos la configuración absoluta de **113a** por rayos X, la configuración absoluta de **113b** es la indicada en la Figura 4.12.

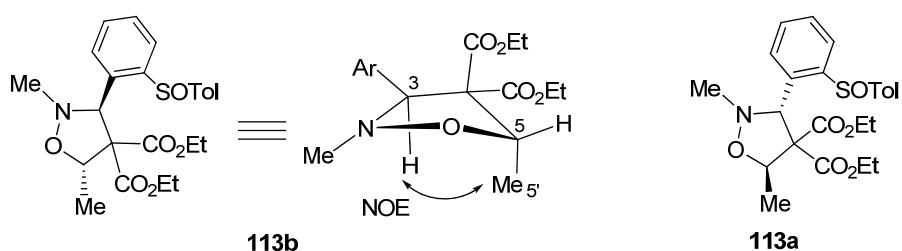
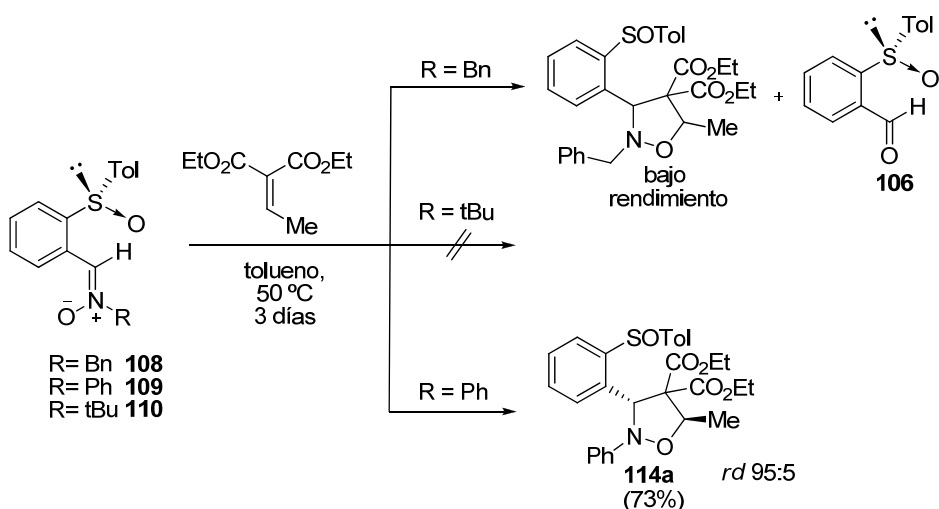


Figura 4.12

Por los buenos resultados obtenidos con el etilidenmalonato de dietilo (reactividad y selectividad de la cicloadición con la nitrona **107**) elegimos este dipolarófilo para determinar la influencia del sustituyente en el nitrógeno de la nitrona en las cicloadiciones. Las reacciones del etilidenmalonato de dietilo con las nitronas N-bencil, N-fenil ó N-*terc*-butil nitronas (**108**, **109**, y **110**) dieron lugar a resultados muy distintos (Esquema 4.29). La N-*terc*-butilnitrona **110** resultó inerte en tolueno a 50 °C durante 3 días. Los compuestos de partida y una pequeña proporción de aldehído **106** fueron los únicos productos identificados en el crudo de reacción. Esto posiblemente se debe a que el *terc*-butilo impide la aproximación del dipolarófilo a las dos caras de la nitrona.

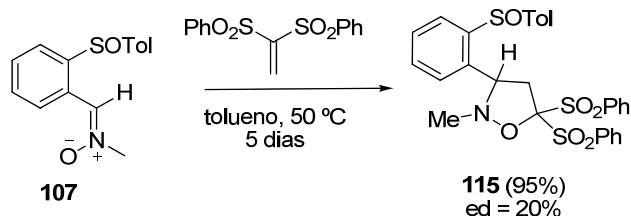


Esquema 4.29

La N-bencilnitrona **108** se mostró más reactiva que la N-*terc*-butilnitrona **110**, pero menos que la N-metilo, ya que después de 3 días a 50 °C, la conversión a los posibles cicloaductos fue muy pequeña, y la transformación al aldehído **106** es significativa (Esquema 4.29). Sorprendentemente la N-fenilnitrona **109**, después de 3 días a 50 °C, dio lugar a un crudo de reacción donde no se observa la nitrona de partida y la isoxazolidina **114a** es el componente principal (r.d. 95:5), la cual pudo aislarse con un 73% de rendimiento (Esquema 4.29).

A la vista de los resultados obtenidos con el etilidenmalonato de dietilo, se decidió a estudiar la reacción con una olefina gem-diaactivada con grupos sulfona que además de ser buenos grupos electrón atrayentes pueden eliminarse fácilmente. Se

comenzó probando la reacción de la nitrona **107** con la 1,1-bis(fenilsulfonil)etileno comercialmente disponible en tolueno a 50 °C. Después de 5 días, se comprueba por TLC la desaparición de la nitrona **107**, y se obtiene un crudo de reacción compuesto de dos cicloaductos **115** diastereoisómeros en proporción (60:40). Los cicloaductos **115** se aíslan por cromatografía en columna con un rendimiento combinado del 95%, pero los estereoisómeros no pueden separarse.



Esquema 4.30

Es de resaltar que las isoxazolidinas obtenidas son productos de la cicloadición de la nitrona **107** con la regioselectividad opuesta a la observada hasta ahora.

Aunque los estereoisómeros obtenidos no han podido separarse, las señales de  $^1\text{HMRN}$  a 4.2 ppm como dobletes y a 3.2 y 2.8 ppm como doblete de doblete determinan que el regioisómero que se obtiene el oxígeno de la nitrona se une al carbono mas sustituido del alqueno, ya que si fuera la regioquímica opuesta deberíamos observar un sistema AB en torno a 4 ppm y un singlete en torno a 3 ppm (Figura 4.13).

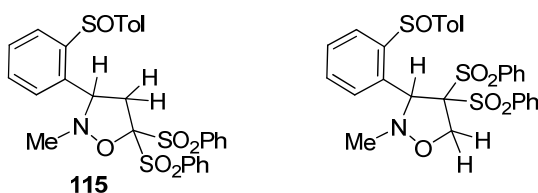


Figura 4.13

Esta inversión de la regioquímica de la reacción puede ser debido a que el gran impedimento estérico de los grupos fenilsulfonilo en el carbono olefínico haga inviable la aproximación al carbono de la nitrona y encuentre más accesible la aproximación al oxígeno.

Otros dipolarófilos diactivados acíclicos y cíclicos que se probaron frente a la N-metilnitrona **107** son los indicados en la (Figura 4.14). Con ninguno de ellos se obtuvieron los correspondientes cicloaductos en cantidades considerables, ya que o no se observó conversión o fueron conversiones a posibles cicloaductos extremadamente bajas.

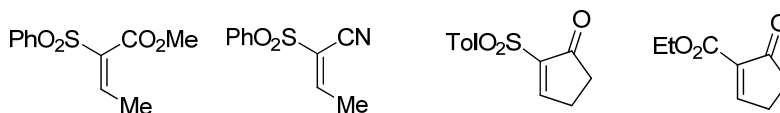


Figura 4.14

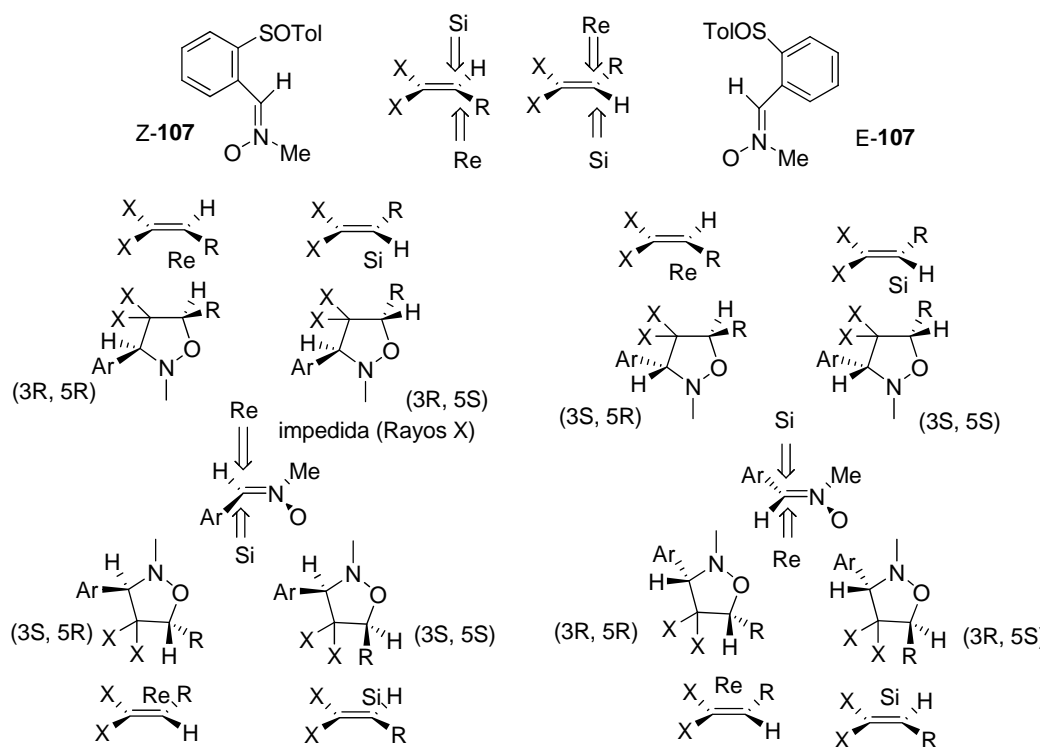
#### 2.1.4. Curso estereoquímico

En la bibliografía se encuentran trabajos<sup>49</sup> donde se pone de manifiesto que, aunque a temperatura ambiente la  $\alpha$ -fenil-N-metilnitrona se encuentra sólo en su forma *Z*, los productos mayoritarios de sus reacciones proceden de la evolución de su forma *E*, a pesar de su baja concentración. Esto se debe a que la barrera de interconversión *Z/E* es baja ( $G^\ddagger=29,6$  kcal/mol). Por eso el empleo de nitronas de cadena abierta complica el estudio de la estereoselectividad debido a que la formación de un aducto puede explicarse a partir de dos estados de transición diferentes. En el Esquema 4.31 se indica esto utilizando como dipolarófilo un alqueno gem-disustituido.

Si admitimos que la nitrona **107** no se isomeriza y por tanto según el análisis de difracción de rayos X es la *Z* y que su conformación en el medio de reacción es la misma que en estado sólido y por tanto que la cara más impedida de la nitrona es la *Re* (C- $\alpha$ ), los estereoisómeros mayoritarios deben formarse por la aproximación del dipolarófilo a la cara *Si* de la nitrona. Esto está de acuerdo con la estereoquímica del aducto **113a** determinada por difracción de rayos X, ya que este está formado por la aproximación de la cara *Si* de la nitrona *Z* a la cara *Re* del etilidenmalonato de dietilo. Que el aducto mayoritario se forme por la cara *Re* de alqueno (para dar el aducto con los sustituyentes en C-3 y C-5 en *trans*) y no por la *Si*, que da el aducto con los sustituyentes en C-3 y C-5

<sup>49</sup> a) L. W. Boyle, M. J. Peagram, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1728. b) D. Cristina, C. De Micheli, Gandolfi, *R. J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1979**, 2891.

en cis), se puede justificar por la interacción  $1,3 \text{ Me}_{\text{dipolarofilo}}/\text{Ar}_{\text{dipolo}}$  que desestabiliza esta última aproximación.



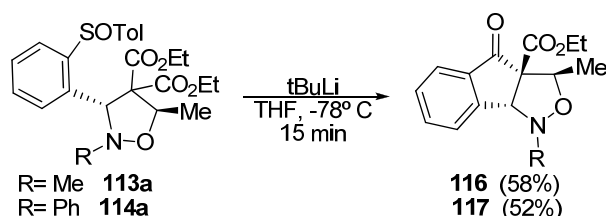
Esquema 4.31



## 2.2. Transformaciones de los aductos.

Un auxiliar quiral debe poder retirarse del aducto una vez a cumplido su misión de inducción, pero el grupo sulfinilo algunas veces puede utilizarse para llevar a cabo otras transformaciones sobre el compuesto.

Teniendo en cuenta la estructura los aductos **113** y **114** y el curso de la desulfinilación con *tert*-butillitio, método muy utilizado en nuestro grupo de investigación<sup>50</sup> de los compuestos con el resto [2-(*p*-tolilsulfinil)fenilo], nos propusimos la transformación de **113** y **114** a sistemas de 3,3a,4,8b-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*c*]isoxazol por tratamiento con *tert*-butillitio. La reacción de los cicloaductos **113a** y **114a** con 2.5 equivalentes de *tert*-butillitio a -78 °C durante 15 minutos da lugar a los correspondientes compuestos triciclos **116** y **117** los cuales son aislados por cromatografía en columna con rendimientos del 58 y 52% respectivamente (Esquema 4.32).



Esquema 4.32

La reacción nos parece de gran interés sintético ya que se genera por desimetrización del carbono C-4 un centro estereogénico cuaternario, los cuales son difícilmente accesibles.

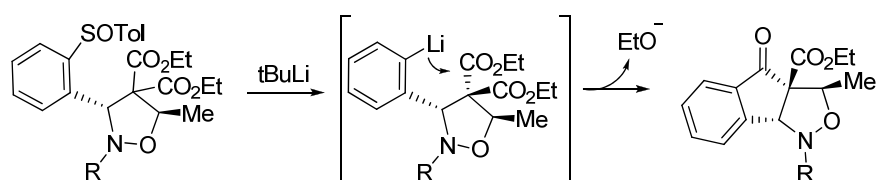
La determinación de la estructura de estos compuestos se realizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono y por espectrometría de masas de alta resolución. El M+1 a 276.1299 del espectro de masa de **116** está de acuerdo para una fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  y por tanto la pérdida de los grupos OEt y *p*-tolilsulfinilo.

<sup>50</sup> (a) Y. Arroyo, A. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, I. Alonso, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9874. (b) J. L. García-Ruano, C. Schoepping, C. Alvarado, J. Aleman, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 8968. (c) J. L. García-Ruano, V. Marcos, J. Aleman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3155. (d) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibanez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Marquez-Lopez, M. M. Rodríguez-Fernández, *Jour. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1200.

En el espectro de protón del compuesto **116**, registrado a 50 °C, se observan únicamente cuatro protones aromáticos (incompatibles con un p-Tol) y un grupo OEt, lo que indica que el grupo p-tolilsulfinilo ha sido sustituido por otro y la desaparición de uno de los grupos éster. La señal en carbono a 200 ppm confirma la transformación de un grupo éster en cetona y por tanto la estructura propuesta.

Es de señalar la diferencia de los espectros de RMN de los compuestos **116** y **117**. Mientras que los espectros del **116** (N-Me) presenta algunas señales muy anchas en protón y muy débiles en carbono, los del **117** (N-Ph) presentan todas las señales visibles y resueltas. Esto posiblemente se debe al equilibrio de inversión del nitrógeno en el anillo de isoxazolidina, comportamiento descrito en la bibliografía.<sup>ref</sup>

La estereoquímica del nuevo centro estereogénico es fácil de determinar teniendo en cuenta la estereoquímica del producto de partida ya que el anión formado en la desulfinilación atacara al éster que se encuentra en cis, dando lugar al ciclopentano fusionado con la isoxazolidina en cis (Esquema 4.33).



Esquema 4.33

### 3. Conclusiones

De los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

I- Las  $\alpha$ -2-sulfinilaril nitronas son compuestos que a pesar de exhibir una baja reactividad en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, son buenos dipolos frente a etilidenmalonato de dietilo, dando lugar a isoxazolidina con selectividades del 95:5 (N-bencil nitrona) o 87:13 (N-metil nitrona), con buenos rendimientos y ópticamente puras.

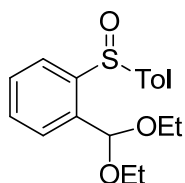
I- La inducción asimétrica del grupo sulfinilo es tremendamente eficiente con estos sustratos ya que el aducto mayoritario obtenido resulta de la aproximación del dipolarófilo por la cara opuesta a la que ocupa el grupo p-tolilo.

I- La presencia del grupo sulfinilo, además de inducción asimétrica, posibilita la transformación de los aductos obtenidos en triciclos condensados de difícil acceso por tratamiento con terbutillitio.

## 4. Parte experimental

### 4.1. Síntesis de $\alpha$ -(*p*-tolilsulfinil)fenilnitronas.

#### (*S*)-1-(dietoximetil)-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno.<sup>51</sup>



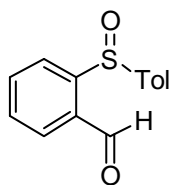
Sobre una disolución de 1.29 g (5 mmol) de 1-bromo-2-(dietoximetil)benceno en THF anhidro (30 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 2 ml (5 mmol) de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) y se agita durante 30 minutos. La disolución resultante se adiciona lentamente mediante cánula bajo presión positiva de argón, sobre una disolución de 1.11 g (3.85 mmol) de [1*R*, 2*S*, 5*R*, 5*S*]-*p*-toluensulfinato de mentilo y 0.58 g (5 mmol) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y se hidroliza con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Rendimiento 93%. Aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN  $\delta$ (ppm): 7.94 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.54 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H), 5.73 (s, 1H), 3.74-3.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, *J* 6.8, 3H), 1.09 (t, *J* 6.8, 3H).

<sup>13</sup>C RMN  $\delta$ (ppm): 143.8, 142.2, 140.9, 137.2, 130.7, 129.7 (2C), 129.6, 126.6, 125.6 (2C), 125.4, 98.8, 62.5, 61.8, 21.4, 15.2, 15.0.

<sup>51</sup> C.-Y. Lai, W.-L. Mak, E. Y. Chan, Y.-K. Sau, Q.-F. Zhang, S. M. F. Lo, I. D. Williams, W.-H. Leung, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5863.

**(S)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (106)<sup>46f</sup>**



Sobre una disolución de 1.27 g (4.0 mmol) de (S)-1-(dietoximetil)-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno en una mezcla de acetona (100 ml) y agua (7 ml) se añaden 0.70 g (2.78 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 3 h y el disolvente se elimina a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y agua (25 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene con un grado de pureza suficiente para ser empleado en la siguiente etapa sin purificación con un rendimiento del 98% como sólido amarillo.

P.f. 106-108 °C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -238.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

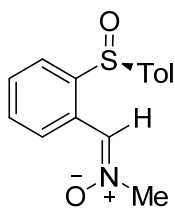
IR (KBr): 1678, 1210, 1022 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H RMN δ(ppm): 9.97 (s, 1H), 8.51 (d, *J* 7.2, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* 1.1 y 7.4, 1H), 7.57 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H), 2.32 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN δ(ppm): 190.6, 148.1, 142.6, 141.6, 134.9, 134.2, 132.7, 130.6, 129.7 (2C), 126.6 (2C), 124.6, 21.3.

EMAR (FAB +) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S: 245.0636, encontrado: 245.0629.

**(S,Z)-α-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-N-metilnitrona (107).**



En un matraz de 250 mL se añaden 2.0 g (8.2 mmol) de 2-(*p*-tolilsulfinil)benzaldehído (**106**), 0.68 g (8.2 mmol) de hidrocloreto de N-metilhidroxilamina, 1.4 g (16.4 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, 8.0 g de tamiz molecular de 4 Å y 80 mL de etanol absoluto. La mezcla se mantiene en agitación vigorosa durante 4 días a temperatura ambiente. Después se filtra a través de celita y se lava con etanol, el filtrado se concentra a presión reducida. El

residuo se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo, metanol 95:5) para dar lugar a la sulfinilnitrona (**107**) con un 86% de rendimiento como sólido blanco.

**P.f.** 115-117 °C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -210.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr): 1585, 1436, 1411, 1174, 762, 623 cm<sup>-1</sup>

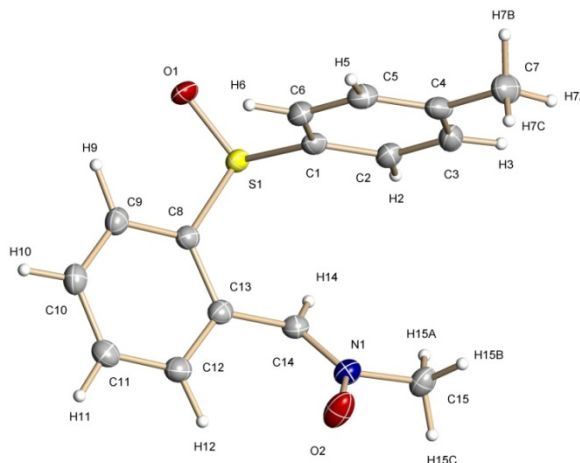
**<sup>1</sup>H RMN**  $\delta$  (ppm): 9.16 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 y 7.24 (sistema AA'BB', 4H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN**  $\delta$ (ppm): 141.9, 141.6, 141.2, 131.7, 130.5, 130.1(2C), 129.1, 128.9, 126.5, 124.9 (2C), 55.1, 21.3.

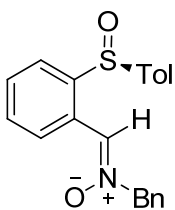
**EMAR** (FAB +) calculado para (M+H) C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S: 274.0902, encontrado: 274.0903.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD y usando una mezcla 75/25 de hexano e isopropanol como eluyentes con flujo continuo de 1mL/min., *ee* 96%, *t<sub>R</sub>* = 16.8 min. (racémico *t<sub>R</sub>* = 16.4 min y 18.7 min).

### Rayos X



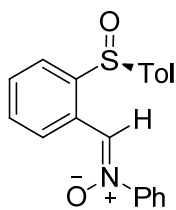
**(±)-(Z)-α-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-N-bencilnitrona (108).**



En un matraz se añade 2-(p-tolilsulfinil)benzaldehído (**106**) racémico (244 mg, 1.0 mmol), hidrocloreto de N-bencilhidroxilamina (160 mg, 1.0 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (481 mg) y 10 mL de etanol absoluto. La mezcla se mantiene en agitación vigorosa durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se filtra a través de celita y se lava con diclorometano, el filtrado se concentra a presión reducida y se obtiene un sólido blanco, que analizado por <sup>1</sup>H-RMN es la nitrona pura. Rendimiento 95%.

<sup>1</sup>H RMN δ (ppm): 9.23 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.17 (sistema AA'BB', 4H), 5.00 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

**(S,Z)-α-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-N-fenilnitrona (109).**



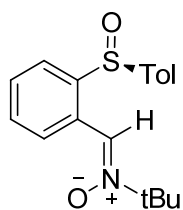
En un tubo sellado se añaden 500 mg (2.05 mmol) de 2-(p-tolilsulfinil)benzaldehído (**106**), 374 mg (3.4 mmol) de N-fenilhidroxilamina, 571 mg (6.8 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>, 4 g de tamiz molecular de 4 Å y 20 mL de diclorometano anhidro. La mezcla se mantiene 50 °C en agitación vigorosa durante 24h. Después se filtra a través de celita y se lava con diclorometano, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) para dar lugar a la sulfinilnitrona (**109**) con un 65% de rendimiento como aceite amarillo.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -133.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H RMN δ (ppm): 9.43 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.38 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H), 2.34 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN δ(ppm): 149.1, 142.5, 141.6, 141.4, 131.8, 130.7, 130.3, 130.1, 129.2 (2C), 129.1, 128.4, 126.9, 125.1, 121.6 y 21.3.

EMAR (FAB +) calculado para (M+H) C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>S: 336.1058, encontrado: 336.1058.

**(±)-(Z)-α-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-N-terc-butilnitrona (110).**

En un tubo sellado se añade 2-(p-tolilsulfinil)benzaldehído racémico (**106**) (100 mg, 0.41 mmol), N-terbutilhidroxilamina (88 mg, 0.70 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (117 mg, 1.4 mmol, 500 mg de tamiz molecular de 4 Å y 5 mL de diclorometano anhidro. La mezcla se mantiene 50 °C en agitación vigorosa durante 24h. Después se filtra a través de celita y se lava con diclorometano, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano, diclorometano, éter dietílico 1:1:1) para dar lugar a la sulfinilnitrona (**110**) con un 19% de rendimiento como sólido blanco. De la columna se aíslan 50 mg de aldehído inicial (rendimiento basado en el material de partida recuperado 38%).

**<sup>1</sup>H RMN** δ (ppm): 9.26 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.37 y 7.22 (sistema AA'BB', 4H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN** δ(ppm): 141.9, 141.6, 141.5, 131.7, 129.95 129.88, 129.7, 129.1, 126.8, 125.2, 124.1, 72.0, 28.1 y 21.3.



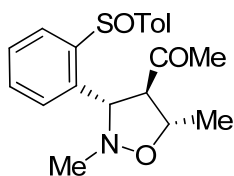
## 4.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

*Método general.* En un tubo sellado se introduce 50 mg (0.17 mmol) de la sulfinilnitrona (**107**, **108**, **109** ó **110**), el dipolarófilo (exceso) y finalmente según el caso 0.5 mL tolueno anhidro. La reacción se sigue por TLC y se mantiene en agitación a 50 °C hasta la desaparición de la sulfinilnitrona inicial o no se observa que evolucione. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el crudo se analiza por  $^1\text{H}$ -RMN y se purifica por cromatografía en columna.

### 4-Acetil-2,5-dimetil-3-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]isoxazolidina (**111**)

Se obtiene a partir de la nitrona **2** (50 mg, 0.18 mmol) y but-3-en-2-ona (0.25 ml) sin disolvente a 50 °C durante 4 días de reacción. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo analizado por  $^1\text{H}$ -RMN es una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. Ambos diastereoisómeros se separan por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:2).

**6ab** Rf= 0.33 (hexano, acetato de etilo 3:2). Rendimiento 41%. Aceite incoloro.

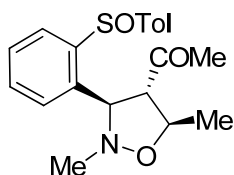


$[\alpha]_D^{20} + 83.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (ppm): 7.97 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 5H), 7.29 (d,  $J$  8.1, 2H), 4.68 (m (aparente quint.), 1H), 4.34 (d,  $J$  10.0), 3.21 (dd,  $J$  10.0 y 7.3), 2.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  6.4, 3H), 1.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (ppm): 206.4, 143.3, 141.7, 141.5, 135.5, 131.9, 130.8, 130.0, 128.8, 126.9, 125.7, 75.1, 69.6, 66.9, 42.0, 30.9, 21.3, 18.6.

**6ab** Rf = 0.17 (hexano, acetato de etilo 3:2). Rendimiento 39%. Aceite incoloro.



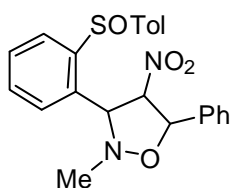
$[\alpha]_D^{20} - 230.7$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**334**

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$  (ppm): 7.87 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 5H), 7.29 (d,  $J$  8.1, 2H), 4.71 (aparente quint.,  $J$  6.4, 1H), 4.34 (d,  $J$  10.0), 3.45 (dd,  $J$  10.0 y 7.3), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.31 (d,  $J$  6.1, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN**  $\delta$  (ppm): 205.8, 143.3, 142.6, 140.8, 134.5, 131.8, 130.2, 129.5, 129.3, 126.5, 125.3, 75.1, 69.9, 67.0, 42.3, 31.4, 21.4, 18.7.

**5-Fenil-2-metil-4-nitro-3-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]isoxazolidina (112).**



Se obtiene a partir de la nitrona **2** (50 mg, 0.18 mmol) y el  $\beta$ -nitroestireno (4 eq., 0.73 mmol) en tolueno (0.5 ml) a 50 °C durante 4 días de reacción. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1). Mezcla de dos diastereoisómeros. Rendimiento 85%.

**$^1\text{H}$  RMN**  $\delta$  (ppm): 7.88 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.63-7.29 (m, 20H), 7.21 (d,  $J$  8.0, 2H), 7.12 (d,  $J$  8.0, 2H), 5.80 (d,  $J$  5.1, 1H), 5.77 (d,  $J$  4.8, 1H), 5.05 (dd,  $J$  7.7 y 5.1, 1H), 4.77 (d,  $J$  7.6, 1H), 4.61 (d,  $J$  7.7, 1H), 4.40 (dd,  $J$  7.7 y 4.8, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

**$^{12}\text{C}$  RMN**  $\delta$  (ppm): 143.5, 143.1, 141.9, 141.7, 140.9, 140.4, 136.3, 136.0, 132.3, 132.2, 131.62, 131.57, 130.12, 130.06, 129.9, 129.7, 129.2, 129.09, 129.07, 128.93, 128.87, 128.1, 127.5, 126.7, 126.4, 125.9, 125.6, 98.1, 97.5, 82.2, 81.8, 71.5, 70.0, 42.6, 42.5, 21.3, 21.2.

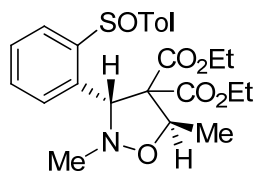
**Cicloadiciones 1,3-dipolares de  $\alpha$ -2-(*p*-tolilsulfinil)fenilnitronas con etilidenmalonato de dietilo.**

*Método general.* En un tubo Schlenck pequeño se añade la nitrona y el etilidenmalonato de dietilo disueltos en tolueno anhidro. La mezcla se calienta a 50 °C (ó 110 °C) en agitación. La reacción se sigue por TLC cada día hasta la desaparición de la nitrona. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se analiza por  $^1\text{H}$  RMN y se purifica por cromatografía en columna.

**2,5-Dimetil-3-[2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil]isoxazolidina-4,4-dicarboxilato de dietilo (113).**

Se obtiene siguiendo el método general a partir de la nitrona **107** y 2.5 equivalentes de etilidenmalonato de dietilo en 7 días de reacción. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:2).

**(SS,3S,5R)-113a**



Se obtiene como un sólido blanco con 75 % de rendimiento.

**P.f.** 148-150 °C

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** -148.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

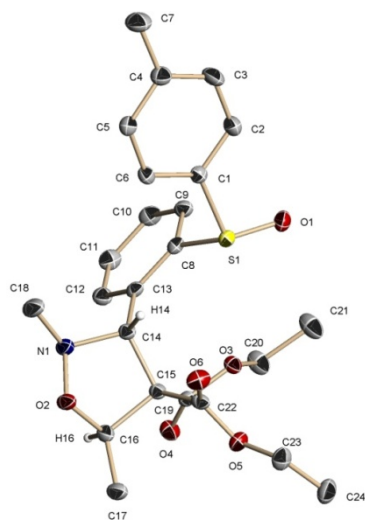
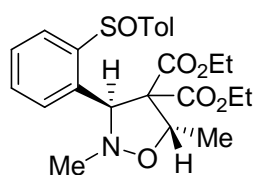
**<sup>1</sup>H RMN** δ (ppm): 8.22 (dd, *J* 7.8 y 1.3, 1H), 7.68 y 7.24 (sistema AA'BB', 4H), 7.61 (dd, *J* 7.8 y 1.3, 1H), 7.56 (td, *J* 7.8 y 1.3, 1H), 7.43 (td, *J* 7.8 y 1.3, 1H), 4.88 (q, *J* 6.5, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.76 (dq, *J* 10.7 y 7.2, 1H), 3.29 (dq, *J* 10.7 y 7.2, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.32 (t, *J* 7.2, 3H), 1.27 (d, *J* 6.5, 3H), 0.80 (t, *J* 7.2, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** δ(ppm): 168.5, 167.3, 145.0, 142.6, 141.8, 134.4, 130.7, 130.0, 129.1, 128.6, 127.7, 123.3, 78.4, 72.2, 71.9, 62.1, 61.3, 41.9, 21.4, 14.2, 14.1, 13.3.

**Análisis elemental** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S: C 62.73, H 6.36, N 3.05, S 6.98; encontrado: C 62.87, H 6.31, N 3.13, S 6.89.

**HPLC** con columna Daicel Chiralpack AD y usando una mezcla 95/5 de hexano e isopropanol como eluyentes con flujo continuo de 1mL/min., *ee* 96%, *t<sub>R</sub>* = 36.4 min. (racémico *t<sub>R</sub>* = 33.0 min y 36.7 min).

**Rayos X**

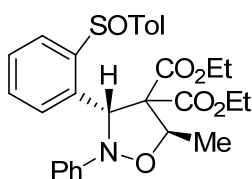
**(SS,3R,5S)-113b**

Se obtiene como un aceite incoloro con 10 % de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$   $\delta$  (ppm): 7.85 (m, 1H), 7.57-7.33 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 5.34 (sa, 1H), 4.98 (q,  $J$  6.1, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d,  $J$  6.1, 3H), 1.21 (t,  $J$  7.1, 3H), 0.40 (t,  $J$  6.9, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ (ppm): 168.3, 167.5, 146.0, 141.7, 141.2, 136.5, 131.1, 129.7, 129.5, 128.9, 125.9, 125.6, 78.9, 72.5, 72.3, 61.9, 60.9, 42.8, 21.3, 14.5, 14.1, 13.1

**(SS,3S,5R)-2-Fenil-5-metil-3-[2-((S)-p-tolilsulfinil)fenil]isoxazolidina-4,4-dicarboxilato de dietilo (114a).**



Se obtiene siguiendo el método general a partir de la nitrona **109** y 2.5 equivalentes de etilidenmalonato de dietilo después de 24 horas de reacción. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 2:1) y se aísla con 73% de rendimiento como aceite incoloro.

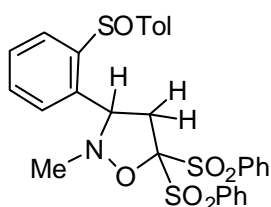
$[\alpha]^{20}_D +5.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H RMN}$   $\delta$  (ppm): 8.20 (dd,  $J$  7.8 y 1.0, 1H), 7.85 (d,  $J$  7.2, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.05 (d,  $J$  8.0, 2H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.41 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.09 (q,  $J$  6.4, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 3.84 (dq,  $J$  10.7 y 7.2, 1H), 3.37 (dq,  $J$  10.7 y 7.1, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (d,  $J$  6.4, 3H), 1.34 (t,  $J$  7.2, 3H), 0.95 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ (ppm): 168.2, 166.9, 148.1, 145.1, 142.2, 140.5, 134.9, 130.9, 129.5, 128.8, 128.3, 127.0, 123.2, 123.1, 117.8, 78.1, 72.2, 70.2, 62.3, 61.8, 21.5, 14.2 (2C), 13.4.

EMAR (ESI +) calculado para (M+H)  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{S}$ : 522.1950, encontrado: 522.1941

### 5,5-Bis(fenilsulfonil)-2-metil-3-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]isoxazolidina (115)



Se obtiene siguiendo el método general a partir de la nitrona **107** y 1.5 equivalentes de etilidenmalonato de dietilo después de 5 días de reacción. Se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 1:1) obteniéndose una mezcla diastereoisomérica A/B 1.5:1 con un 95% de

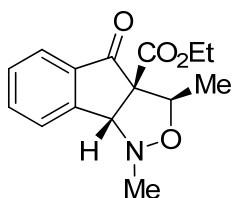
rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  (señales representativas)  $\delta$  (ppm): 7.01 (d,  $J$  7.1, 1H isom A), 6.84 (d,  $J$  7.6, 1H isom B), 4.39 (2 x dd, 1H, isom A y B), 3.40 (dd,  $J$  14.8 y 6.5, 1H isom B), 3.04-2.70 (m, 2H isom A + 1H isom B), 2.57 (s, 3H isom B), 2.40 (s, 3H isom B), 2.39 (s, 3H isom A), 2.21 (s, 3H isom A).

### 4.3. Transformación de aductos.

**Proceso *tándem* desulfinilación-ciclación.** A una disolución 0.03 M de cicloaducto **113a** ó **114a** en THF anhidro enfriada a -78 °C y bajo atmósfera de argón se adiciona lentamente y bajo agitación una disolución 1.7 M de *terc*-butillitio en pentano. La reacción se agita a -78 °C durante 15 minutos y a continuación se adiciona disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se deja agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente y se adiciona AcOEt. Se separan las fase y la acuosa se extrae sucesivas veces con AcOEt, se combinan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se elimina a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>).

**(3R,3aR,8bR)-1,3-dimetil-4-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-c]isoxazolo-3a-carboxilato de etilo (**116**).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **113a** (39 mg, 0.08 mmol) y se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) aislando el compuesto **116** como aceite incoloro, con un 58% de rendimiento.

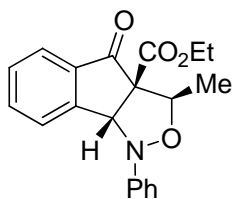
$[\alpha]_D^{20} +44.5$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz 50 °C)  $\delta$  (ppm): 7.78 (dd, *J* 7.7 y 0.6 , 1H), 7.66 (td, *J* 7.5 y 1.1, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 4.88 (sa, 1H), 4.39 (q, *J* 6.5, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (d, *J* 6.5, 3H), 1.30 (t, *J* 7.2, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (500 MHz, 50 °C)  $\delta$  (ppm): 198.8, 166.9, 135.6, 129.9, 125.1, 78.3, 62.1, 14.1.

**EMAR** (ESI +) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> (M+H), 276.1230, encontrado 276.1229 (100%).

**(3R,3aR,8bR)-3-metil-4-oxo-1-fenil-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-c]isoxazolo-3a-carboxilato de etilo (117).**



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir del cicloaducto **114a** (39 mg, 0.08 mmol), se purifica por cromatografía en columna (hexano, acetato de etilo 3:1) y se aísla como aceite incoloro con un 52% de rendimiento.

$[\alpha]_D^{20}$  -296.4 (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H RMN}$   $\delta$  (ppm): 7.79 (d,  $J$  7.7, 1H), 7.59 (td,  $J$  7.7 y 1.2, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (d,  $J$  7.7, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (q,  $J$  6.6, 1H), 4.24 (m, 2H), 1.44 (d,  $J$  6.6, 3H), 1.28 (t,  $J$  7.1, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$   $\delta$ (ppm): 197.7, 165.7, 150.2, 149.4, 135.9, 135.2, 129.7, 128.9, 127.0, 124.4, 122.8, 116.2, 81.0, 75.7, 70.4, 62.3, 17.4, 14.1.

**EMAR** (ESI +) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  (M+H) 338.1392, encontrado 338.1395 (54%).  
Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$  (M+Na) 360.1212, encontrado 360.1209 (100%)

## 5. Bibliografía

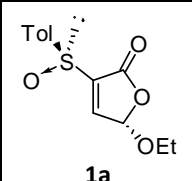
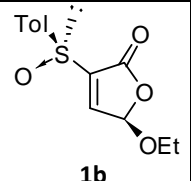
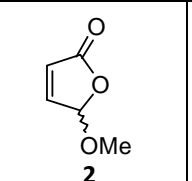
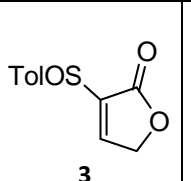
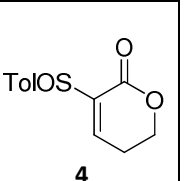
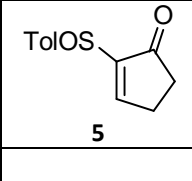
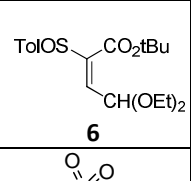
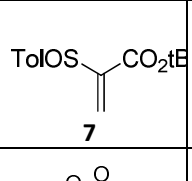
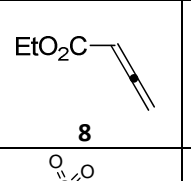
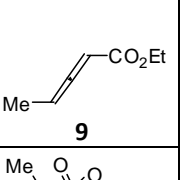
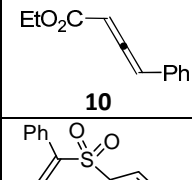
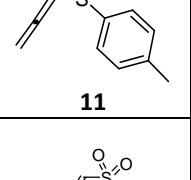
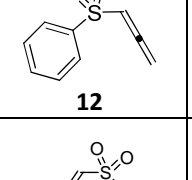
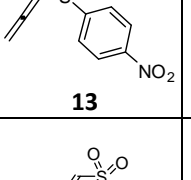
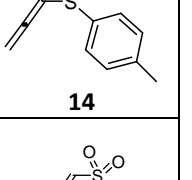
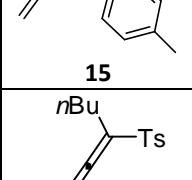
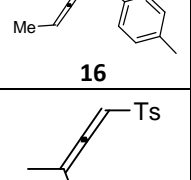
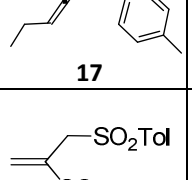
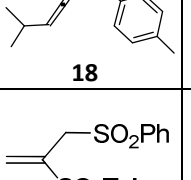
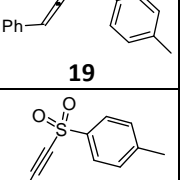
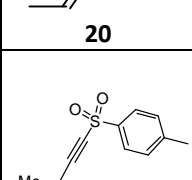
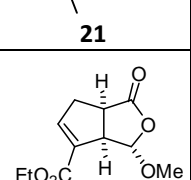
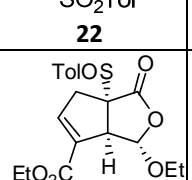
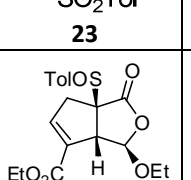
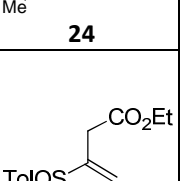
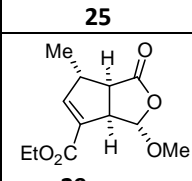
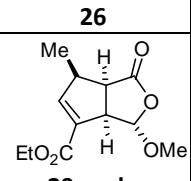
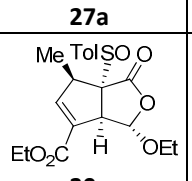
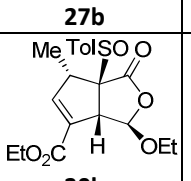
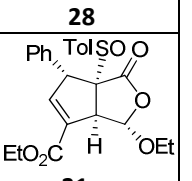
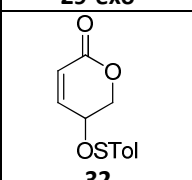
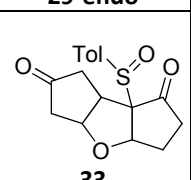
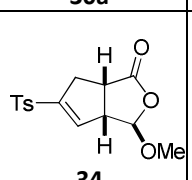
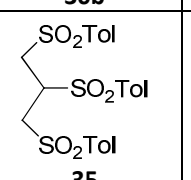
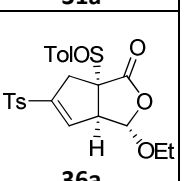
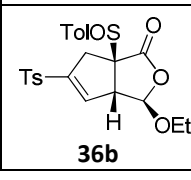
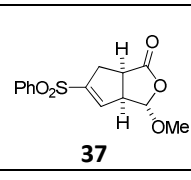
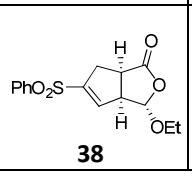
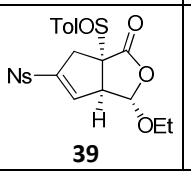
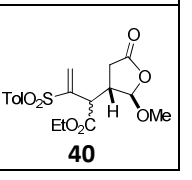





1. R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2717.
2. J. J. Tufariello, en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, **1984**.
3. a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7287. b) K. N. Sims, J. Houk, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7301.
4. K. N. Houk, A. Bimanand, D. Mukherjee, J. Sims, Y.-M. Chang, D. C. Kaufman, L. N. Domelsmith, *Heterocycles*, **1977**, 7, 293.
5. a) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 410. b) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. c) B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4217. d) J. D. Scott, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2951. e) W. H. Pearson, P. Stoy, *Synlett* **2003**, 903. f) D. Muri, N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4036.
6. Revisiones de cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas: a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. c) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 403. Referencias citadas en estas revisiones
7. V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron* **2007**, 63, 12247.
8. L. M. Stanley, M. P. Sibi *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
9. a) C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5048. g) T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1988**, 1593.
10. R. Huber, A. Vasella, *Tetrahedron* **1990**, 46, 33 y referencias citadas.
11. (a) K. Kasahara, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2225. (b) H. Iida, K. Kasahara, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4647.
12. S. Cicchi, M. Marradi, M. Corsi, C. Faggi, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4152.
13. a) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistara, A. Rescifina, R. Romeo, G. Sindona, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2717. b) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistara, A. Rescifina, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3696.
14. E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennesy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3098.
15. Y. Kato, Y. Nakano, H. Sano, A. Tanatani, H. Kobayashi, R. Shimazawa, H. Koshino, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2579.
16. G. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeoa, A. Corsaro, A. Rescifina, U. Chiacchio *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, 2, 59.
17. U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Procopio, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1893.
18. S. Saito, T. Ishikawa, N. Kishimoto, T. Kohara, T. Moriwake, *Synlett*, **1994**, 282.
19. I. Blanarikova-Hlobilova, Z. Kubanova, L. Fisera, M. K. Cyranski, P. Salanski, J. Jurczak, N. Pronayova, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3333.

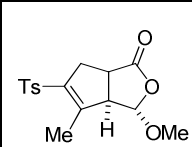
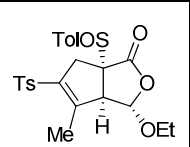
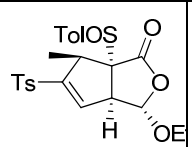
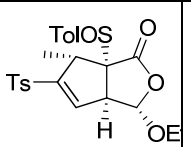
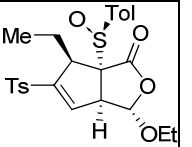
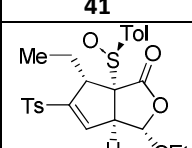
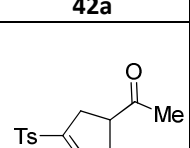
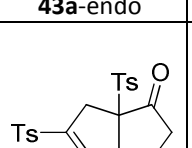
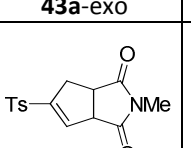
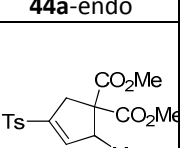
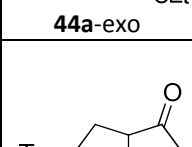
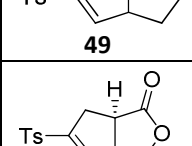
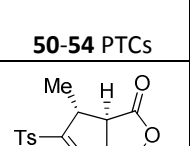
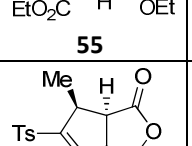
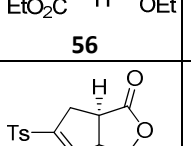
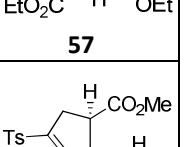
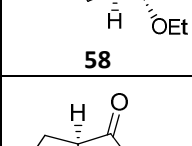
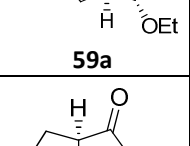
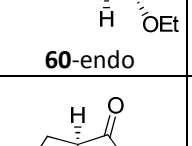
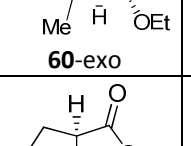
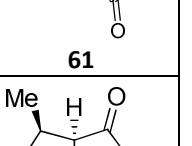
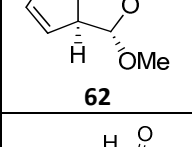
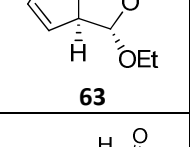
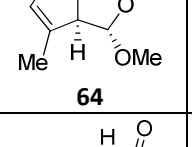
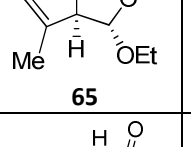
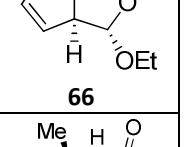
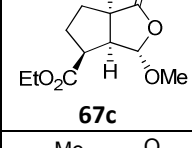
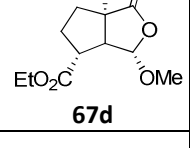
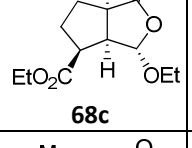
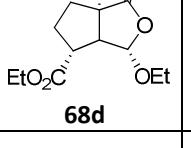
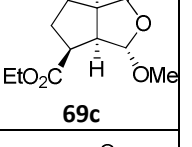
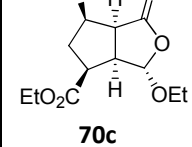
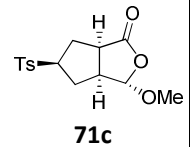
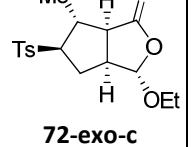
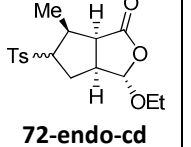
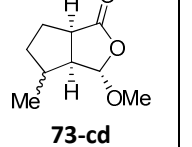
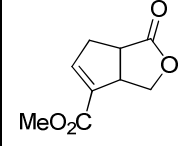
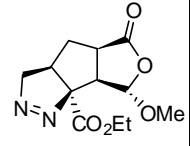
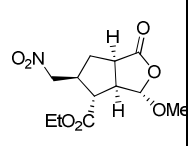
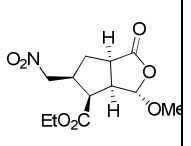
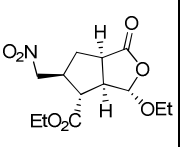
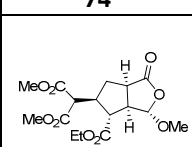
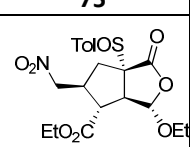
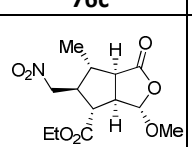
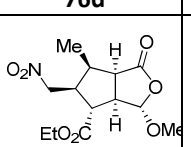
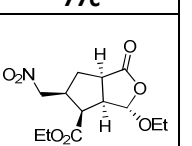


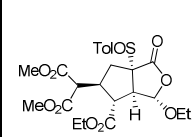
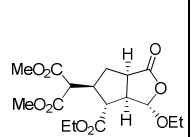
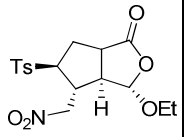
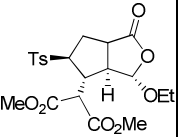
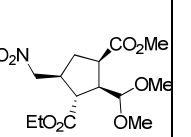
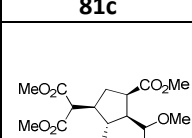
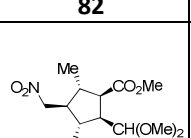
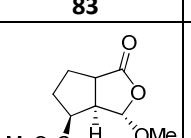
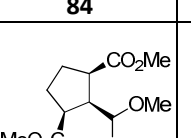
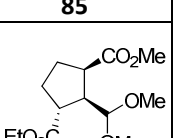
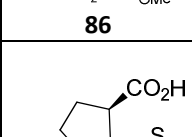
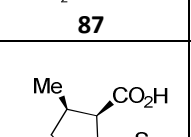
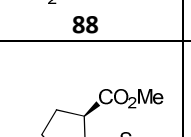
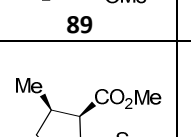
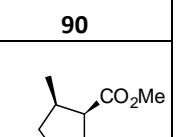
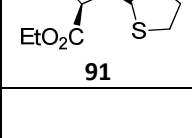
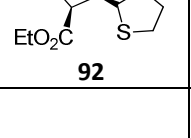
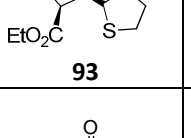
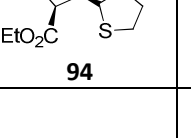
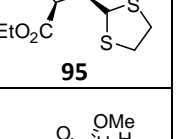
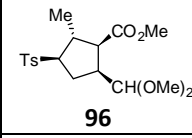
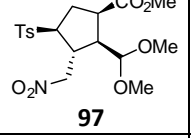
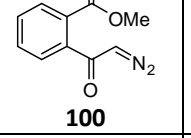
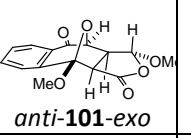
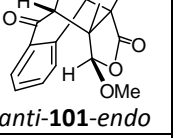
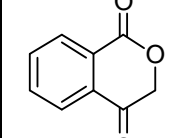
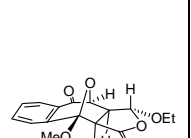
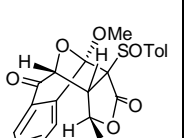
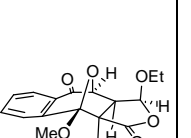
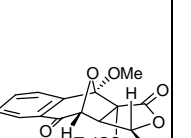
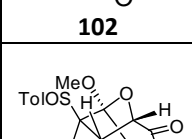
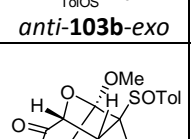
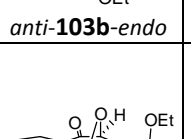
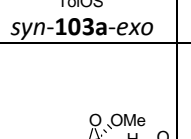
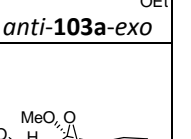
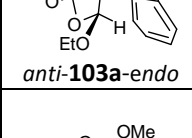
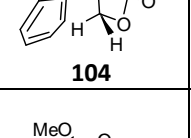
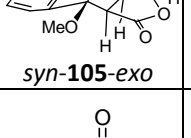
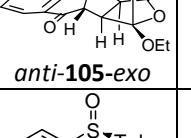
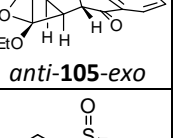
20. (a) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1063. (b) A. Goti, S. Cicchi, A. Brandi, K. M. Pitrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1371
21. P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598.
22. M. J. Fray, R. H. Jones, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2753.
23. a) P. Merino, J. A. Mates, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, D. Iannazzo, R. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173, b) M. Shindo, K. Itoh, K. Ohtsuki, C. Tsuchiya, K. Shishido, *Synthesis* **2003**, *9*, 1441. c) M. G. Saita, U. Chiacchio, D. Iannazzo, A. Corsaro, P. Merino, A. Piperno, T. Previtera, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Nucleosides Nucleotides* **2003**, *22*, 739 (d) U. Chiacchio, L. Borrello, D. Iannazzo, P. Merino, A. Piperno, A. Rescifina, B. Richichi, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2419.
24. (a) M. Yokoyama, K. Sujino, M. Irie, N. Yamazaki, T. Hiyama, N. Yamada, H. Togo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2801. (b) T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda, *Heterocycles*, **1987**, *25*, 241. (c) Y. Ito, Y. Kimura, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3337.
25. a) N. S. Karanjule, S. D. Markad, T. Sharma, S. G. Sabharwal, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1356. b) M. I. Torres-Sanchez, P. Borrachero, F. Cabrera-Escribano, M. Gomez-Guillen, M. Angulo-Alvarez, M. J. Dianez, M. D. Estrada, A. Lopez-Castro, S. Perez-Garrido, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3897. c) P. Borrachero, F. Cabrera-Escribano, M. J. Dianez, M. D. Estrada, M. Gomez-Guillen, A. L. Castro, S. Perez-Garrido, M. I. Torres, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2025. d) A. M. G. Silva, A. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, D. Perrone, A. Dondoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 603. e) S. Torrente, B. Noya, V. Branchadell, R. Alonso, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4772.
26. H. M. I. Osborn, N. Gemmell, L. M. Harwood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2419.
27. a) J. Kuban, A. Kolarovic, L. Fisera, V. Jäger, O. Humpa, N. Pronayova, P. Ertl, *Synlett* **2001**, 1862. b) J. Kuban, A. Kolarovic, L. Fisera, V. Jäger, O. Humpa, N. Pronayova, P. Ertl, *Synlett* **2001**, 1866
28. B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, C. Pardo, E. Saez, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7004.
29. (a) C. Mukai, I. J. Kim, W. J. Cho, M. Kido, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2495. (b) C. Mukai, W. J. Cho, I. J. Kim, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6893.
30. J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis* **2007**, 485 y referencias citadas.
31. B. Bernet, E. Krawczyk, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 2299.
32. (a) T. Ishikawa, Y. Tajima, M. Fukui, S. Saito, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1863. (b) O. Tamura, K. Gotanda, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1861. (c) N. Katagiri, M. Okada, C. Kaneko, T. Furuya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1801. (d) T. Berranger, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5523. (e) W. Oppolzer, J. Deerberg, O. Tamura, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554. (f) A. E. McCraig, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1993**,

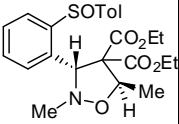
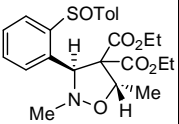
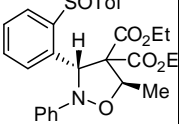
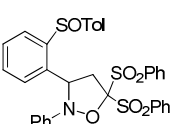
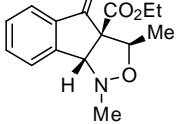
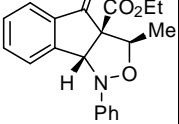
- 34, 3939. (g) M. Closa, P. De March, M. Figueredo, J. Font, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1031.
33. a) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, R. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806. (b) A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, M. Koprowski, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1315. (c) A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, S. Picasso, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659. (d) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743. (e) S. Cicchi, I. Höll, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5274. (f) S. Cicchi, S. Crea, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 293.
34. (a) D. Socha, M. Jurczak, J. Frelek, A. Klimek, J. Rabczko, Z. Urbanczyk-Lipkowska, K. Suwinska, M. Chmielewski, F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3163. (b) D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 315. (c) F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315. (d) F. Pisaneschi, F. M. Cordero, A. Brandi, *Synlett* **2003**, 1889.
35. K. Nagasawa, A. Georgieva, H. Koshino, T. Nakata, T. Kita, Y. Hashimoto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 177.
36. (a) J. Shimokawa, K. Shirai, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1559. (b) J. Shimokawa, T. Ishiwata, K. Shirai, H. Koshino, A. Tanatani, T. Nakata, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6878.
37. R. Alibés, P. Blanco, E. Casas, M. Closa, P. de March, P. M. Figueredo, J. Font, E. Sanfeliu, A. Alvarez-Larena, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3157.
38. (a) B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293. (b) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
39. a) S. W. Baldwin, A. Long, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1653. 44. (b) A. Ashoorzadeh, V. Caprio, *Synlett* **2005**, 346. (c) H. Ooi, A. Urushibara, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953.
40. a) S. Collon, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3566. b) A. Voituriez, J. Moulinas, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Synthesis* **2003**, 1419.
41. d) Long, S. W. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5343.
42. Langlois, Y.; Pouilhes, A.; Kouklovsky, C.; Morelli, J.-F.; Haudrechy, A.; Kobayakawa, M.; Andre-Berres, C.; Berranger, T.; Dirat, O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 639.
43. a) Murahashi, S.; Sun, J.; Kurosawa, H.; Imada, Y. *Heterocycles* **2000**, *52*, 557. b) V. K. Aggarwal, S. J. Roseblade, J. K. Barrell, R. Alexander, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1227. c) Aggarwal, V. K.; Roseblade, S.; Alexander, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 684.
44. Los efectos del grupo sulfinilo en el dipolarófilo se han determinado con los dipolos siguientes Diazoalcanos: a) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1943. b) J. L. García Ruano, S. A. Alonso de Diego, D. Blanco, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, J. H. Rodríguez Ramos, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3173. c) J. L. García Ruano, A. Fraile, G. González, M. R. Martín, F. R. Clemente, R. Gordillo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6522. d) J. L. García Ruano, M. Alonso, A. Fraile, M. R. Martín, M. T. Peromingo, A. Tito, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8942. e) D. Cruz, F. Yuste, M. R. Martín, A. Tito, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820. Óxidos de nitrilo: f) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14491. g) J. L. García Ruano, F. Bercial, A. Fraile, M. R. Martín *Synlett* **2002**, 73. Nitronas: h) J. L. García

- Ruano, I. Andrés, A. Fraile, A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4653. i) J. L. García Ruano, I. Andrés, A. Fraile A. M. Martín Castro, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8825. Iluros de carbonilo: j) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, A. Nuñez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6536. Iluros de azometino: k) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981. l) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013. m) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484. n) J. L. García Ruano, A. Fraile, M. R. Martín, G. González, C. Fajardo, A. M. Martín-Castro *J. Org. Chem.* **2011**, *776*, **8484**. Alenoatos y sulfonilalenos o) J. L. García Ruano, A. Núñez, M. R. Martín, A. Fraile, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9366. p) A. Núñez, M. R. Martín, A. Fraile, J. L. García Ruano *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443.
45. J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín-Castro, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Toru, T. and Bolm, C. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2008**, pp. 55.
46. a) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, M. G. Tocco, S. Florio, V. Capriati, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1581. (b) A. Novodomska, M. Dudicova, F. R. Leroux, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1628. (c) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, I. Alonso, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5994. (d) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cardenas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1963. (e) J. L. García-Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2005**, *180*, 1443. (f) S. Nakamura, M. Oda, H. Yasuda, T. Toru, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8469.
47. J.L. García Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, D. J. Cárdenas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1963
48. La preparación de p-toluenosulfonato de mentilo esta detallada en el Capítulo II de esta Memoria.
49. a) L. W. Boyle, M. J. Peagram, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1728. b) D. Cristina, C. De Micheli, Gandolfi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1979**, 2891.
50. (a) Y. Arroyo, A. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, I. Alonso, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9874. (b) J. L. García-Ruano, C. Schoepping, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 8968. (c) J. L. García-Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3155. (d) J. L. García Ruano, M. A. Fernandez-Ibanez, J. A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Marquez-Lopez, M. M. Rodriguez-Fernandez, *Jour. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1200.
51. C.-Y. Lai, W.-L. Mak, E. Y. Y. Chan, Y.-K. Sau, Q.-F. Zhang, S. M. F. Lo, I. D. Williams, W.-H. Leung, *Inor. Chem.* **2003**, *42*, 5863.

 <b>1a</b>	 <b>1b</b>	 <b>2</b>	 <b>3</b>	 <b>4</b>
 <b>5</b>	 <b>6</b>	 <b>7</b>	 <b>8</b>	 <b>9</b>
 <b>10</b>	 <b>11</b>	 <b>12</b>	 <b>13</b>	 <b>14</b>
 <b>15</b>	 <b>16</b>	 <b>17</b>	 <b>18</b>	 <b>19</b>
 <b>20</b>	 <b>21</b>	 <b>22</b>	 <b>23</b>	 <b>24</b>
 <b>25</b>	 <b>26</b>	 <b>27a</b>	 <b>27b</b>	 <b>28</b>
 <b>29-exo</b>	 <b>29-endo</b>	 <b>30a</b>	 <b>30b</b>	 <b>31a</b>
 <b>32</b>	 <b>33</b>	 <b>34</b>	 <b>35</b>	 <b>36a</b>
 <b>36b</b>	 <b>37</b>	 <b>38</b>	 <b>39</b>	 <b>40</b>

 <b>41</b>	 <b>42a</b>	 <b>43a-endo</b>	 <b>43a-exo</b>	 <b>44a-endo</b>
 <b>44a-exo</b>	 <b>45</b>	 <b>46</b>	 <b>47</b>	 <b>48</b>
 <b>49</b>	<b>50-54 PTCs</b>			
 <b>55</b>	 <b>56</b>	 <b>57</b>	 <b>58</b>	 <b>59a</b>
 <b>60-endo</b>	 <b>60-exo</b>	 <b>61</b>	 <b>62</b>	 <b>63</b>
 <b>64</b>	 <b>65</b>	 <b>66</b>	 <b>67c</b>	 <b>67d</b>
 <b>68c</b>	 <b>68d</b>	 <b>69c</b>	 <b>70c</b>	 <b>71c</b>
 <b>72-exo-c</b>	 <b>72-endo-cd</b>	 <b>73-cd</b>	 <b>74</b>	 <b>75</b>
 <b>76c</b>	 <b>76d</b>	 <b>77c</b>	 <b>77d</b>	 <b>78c</b>
 <b>78d</b>	 <b>79c</b>	 <b>80c</b>	 <b>81</b>	 <b>82</b>

 <p><b>81c</b></p>	 <p><b>82</b></p>	 <p><b>83</b></p>	 <p><b>84</b></p>	 <p><b>85</b></p>
 <p><b>86</b></p>	 <p><b>87</b></p>	 <p><b>88</b></p>	 <p><b>89</b></p>	 <p><b>90</b></p>
 <p><b>91</b></p>	 <p><b>92</b></p>	 <p><b>93</b></p>	 <p><b>94</b></p>	 <p><b>95</b></p>
 <p><b>96</b></p>	 <p><b>97</b></p>	 <p><b>100</b></p>	 <p><i>anti-101-exo</i></p>	 <p><i>anti-101-endo</i></p>
 <p><b>102</b></p>	 <p><i>anti-103b-exo</i></p>	 <p><i>anti-103b-endo</i></p>	 <p><i>syn-103a-exo</i></p>	 <p><i>anti-103a-endo</i></p>
 <p><i>anti-103a-endo</i></p>	 <p><b>104</b></p>	 <p><i>syn-105-exo</i></p>	 <p><i>anti-105-exo</i></p>	 <p><i>anti-105-exo</i></p>
 <p><i>anti-105-endo</i></p>	 <p><i>anti-105-endo</i></p>	 <p><b>106</b></p>	 <p><b>107</b></p>	 <p><b>108</b></p>
 <p><b>109</b></p>	 <p><b>110</b></p>	 <p><b>111a</b></p>	 <p><b>111b</b></p>	 <p><b>112</b></p>

 <p><b>113a</b></p>	 <p><b>113b</b></p>	 <p><b>114a</b></p>	 <p><b>115</b></p>	 <p><b>116</b></p>
 <p><b>117</b></p>				